

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für Arzneitherapiesicherheit des Universitätsklinikum Essen

Medikationsrisiken bei Krankenhausentlassung:
Einfluss stationärer Behandlung auf die Arzneimitteltherapiesicherheit

In a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften in der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Wilko Jakob Heimart Benedikt Baron von Klüchtzner
aus Köln
2016

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. D. Grandt
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. H.S. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Mai 2017

Meinen Eltern gewidmet.

Veröffentlichungen

- **Vorträge:**

- Bömmel-Wegmann S. van und Klüchtzner W. von¹: Arzneitherapiesicherheit bei Krankenhausaufnahme – Strategien am UK Essen. 13. QM-Forum des Verbands der Universitätsklinika Deutschlands e.V., 18.06.2010, Essen.
- Bömmel-Wegmann S. van und Klüchtzner W. von¹: Erkennen von Medikationsfehlern und -risiken bei Krankenhausaufnahme. 3. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie, 20.06.2010, Berlin.
- Klüchtzner W. von, Bömmel-Wegmann S. van und Grandt D.: Ursachen und Ausmaß unzureichender Arzneitherapiesicherheit an den Schnittstellen ambulanter und stationärer Versorgung – Entwicklung flächendeckend einsetzbarer Strategien zur Risikominimierung in der Routineversorgung. 10. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung, 20.10.2011, Köln.
- Klüchtzner W. von: Influence of admission to a German university hospital on prescribing quality and safety across the continuum of care. Patient Safety Programme, World Health Organization, 21.03.2013, Genf.

- **Poster-Präsentation (angenommen als Vortrag):**

- Klüchtzner W. von, Schneemann H. und Grandt D.: Comparing safety of prescribing at hospital admission versus discharge and assessing information on medication-related risks in discharge letters. 19. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittel Epidemiologie e.V., 22.11.2012, Jena.

<http://www.egms.de/static/en/meetings/gaa2012/12gaa05.shtml>

- **Zeitschriftenaufsatz:**

- Klüchtzner W. von und Grandt D. (2015): Influence of hospitalization on prescribing safety across the continuum of care: an exploratory study. BMC Health Services Research 15, 197.

<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/15/197>

¹ Die beiden Vorträge sind unter geteilter Erst-Autorenschaft entstanden und gemeinsam präsentiert worden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Risiken der Arzneimitteltherapie.....	7
1.2	Defizite der Arzneimitteltherapiesicherheit bei sektorenübergreifender Versorgung	10
1.3	Zielsetzung der Arbeit	14
2	Material und Methoden	16
2.1	Ethikvotum	16
2.2	Untersuchtes Patientenkollektiv	16
2.3	Eingesetzte Instrumente	17
2.4	Untersuchungsablauf	20
2.5	Statistische Auswertung	24
3	Ergebnisse.....	26
3.1	Patientencharakteristika	27
3.2	Potentiell vermeidbare verordnungsbedingte Risiken der ambulanten Vormedikation	30
3.3	Verordnungsbedingte Risikoentwicklung und Therapieänderungen im Krankenhaus	34
3.4	Potentiell vermeidbare verordnungsbedingte Risiken der Entlassungsmedikation.....	36
3.5	Vergleich verordnungsbedingter Arzneitherapierisiken bei Krankenhausaufnahme und -entlassung	40
3.6	Kommunikation verordnungsbedingter Arzneitherapierisiken und -änderungen im endgültigen Krankenhausentlassungsbrief	44
4	Diskussion.....	48
4.1	Einfluss stationärer Versorgung auf verordnungsbezogene Arzneitherapierisiken	50
4.2	Sektorenübergreifende Weitergabe medikationsrelevanter Informationen durch das Krankenhaus.....	52
4.3	Schlussfolgerungen zur Risikoreduktion bei sektorenübergreifender Arzneimitteltherapie	55
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	59
7	Anhang	67
7.1	Strategie der systematischen Literaturrecherche zum Themenkomplex sektorenübergreifender Arzneimitteltherapiesicherheit	67
7.2	Abkürzungsverzeichnis	69
8	Danksagung	70
9	Lebenslauf	71

Wird bei der Bezeichnung von Personengruppen, Gesundheitsberufen und anderen Kollektiven die männliche Form verwendet, so sind damit gleichermaßen Frauen und Männer gemeint. Die Verwendung der männlichen Form dient ausschließlich der besseren Lesbarkeit.

1 Einleitung

Die Erfolge der modernen Medizin bei der Heilung von Krankheiten und/oder der Linderung ihrer Symptome beruhen zu einem Großteil auf Fortschritten der Arzneimitteltherapie, die zu den wichtigsten und am häufigsten eingesetzten Behandlungsmaßnahmen zählt. Die Anwendung hochwirksamer und in kontinuierlich zunehmender Vielfalt für immer differenziertere Indikationen verfügbarer Medikamente birgt aber auch relevante Risiken. Die Gefahr iatrogenen Schädigung wird zudem begünstigt durch den demographischen Wandel, d.h. den Zuwachs älterer Bevölkerungsgruppen mit multiplen, häufig chronischen Erkrankungen und entsprechend komplexen Medikationsregimen.

Mit der Veröffentlichung des Berichts „To Err is Human: Building a Safer Health System“ [Kohn et al., 2000] haben die Themen Patientensicherheit im Allgemeinen und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) im Besonderen vermehrte Aufmerksamkeit erfahren und sind hinsichtlich resultierender Reformbestrebungen u.a. auch auf europäischer Ebene aufgegriffen worden [Expert Group on Safe Medication Practices, 2006; Janssens, 2013]. International hat sich zudem die Weltgesundheitsorganisation (WHO)² des Sachverhaltes angenommen, nachdem auch eine von ihr beauftragte Expertengruppe die Notwendigkeit von Forschung und Intervention zugunsten sicherer Prozesse bei medikamentöser Behandlung hervorgehoben hat [Jha, 2008].

In Deutschland sind die angestrebten Initiativen zur systematischen Verbesserung der Voraussetzungen für einen sicheren Umgang mit Arzneimitteln in einem nationalen Aktionsplan zusammengefasst, der seit 2007 unter Federführung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) kontinuierlich fortgeschrieben wird. Bestandteil des ersten Maßnahmenkatalogs [Bundesministerium für Gesundheit, 2007] ist auch ein Forschungsvorhaben zur *Analyse der AMTS bei sektorenübergreifender Versorgung*, in dessen Kontext u.a. die vorliegende Promotionsarbeit entstanden ist.

Der Formulierung der hierbei verfolgten Forschungsziele vorausgehend wird im Folgenden ein einführender Überblick des bisherigen Erkenntnisstandes zu unzureichender Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie auch unter Berücksichtigung der Besonderheiten intersektoraler Versorgung vermittelt. Wissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Problematik bieten ein heterogenes Bild. Dies ist u.a. auf Unterschiede in Zweckbestimmung, Setting und methodischem Design, nicht zuletzt aber auch in Definition und Klassifikation der untersuchten Endpunkte zurückzuführen. Gerade diese nomenklatorische Inkonsistenz trägt unnötig zu erschwerter Vergleich- und Interpretierbarkeit von Untersuchungsergebnissen bei und gefährdet letztlich die Verlässlichkeit von Schlussfolgerungen, die daraus beispielsweise im Hinblick auf Präventionsstrate-

² <http://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/> (letzter Aufruf: 17.04.2016)

gien gezogen werden [Pintor-Marmol et al., 2012]. Auch aufgrund dessen schließt sich an dieser Stelle zunächst der Versuch einer korrelativ semantischen Einordnung fachspezifischer Kenngrößen an, insoweit sie Gegenstand der weiteren Ausführungen sind.

1.1 Risiken der Arzneimitteltherapie

1.1.1 Terminologie

Sämtliche im Zusammenhang mit medikamentöser Therapie eintretenden Gegebenheiten, die das Erreichen angestrebter Behandlungsziele tatsächlich oder potentiell behindern, lassen sich als **arzneimittel(therapie)bezogene Probleme (ABP)** bezeichnen [Ackroyd-Stolarz et al., 2006]. Somit umfassen sie gleichermaßen die partiell miteinander einhergehenden Ausprägungen unzureichender Prozess- wie auch Ergebnisqualität der Arzneimitteltherapie und beinhalten u.a. die Bedeutungsbereiche der nachfolgend erläuterten Begrifflichkeiten. Spezifizierend handelt es sich im Falle resultierender Patientenschädigung unabhängig von Schweregrad und Reversibilität um ein **unerwünschtes Arzneimittelereignis oder -geschehen (UAE)**, das die Form **medikationsbezogener Morbidität** mit oder ohne Beziehung zur originären Pathologie annehmen und vermeid- oder zumindest in der Intensität der Manifestation kontrollierbare Folge eines oder mehrerer **Medikationsfehler** sein kann. Letztere bestehen ungeachtet ihres Gefährdungspotentials in jedweder klinisch ungerechtfertigten Abweichung vom *bestimmungsgemäßen Arzneimittelgebrauch*, der wiederum ein bestmögliches Nutzen-Risiko-Verhältnis entsprechend dem aktuellen Stand der medizinischen Wissenschaft impliziert, dabei nach allgemeiner Rechtsauffassung jedoch auch individuell gerechtfertigte Heilversuche jenseits (voller) Übereinstimmung mit den Vorgaben der Produktinformation nicht ausschließt [Möller und Aly, 2012]. Fehler können in jeder Phase des *Medikationsprozesses* (vgl. Abbildung 1.1) unter Beteiligung von Gesundheitsberufen, Patienten, Angehörigen und/oder Dritten auftreten. Eine Untergruppe bilden hierbei ärztliche **Verordnungsfehler**, die den Patienten im Ergebnis des (handschriftlichen oder elektronischen) Verschreibungsvorganges bzw. der therapeutisch zugrundeliegenden Entscheidungsfindung einem *Risiko* aussetzen, das *vermeidbar* ist und/oder durch flankierend anzuordnende Kontrollmaßnahmen nicht ausreichend minimiert wird.

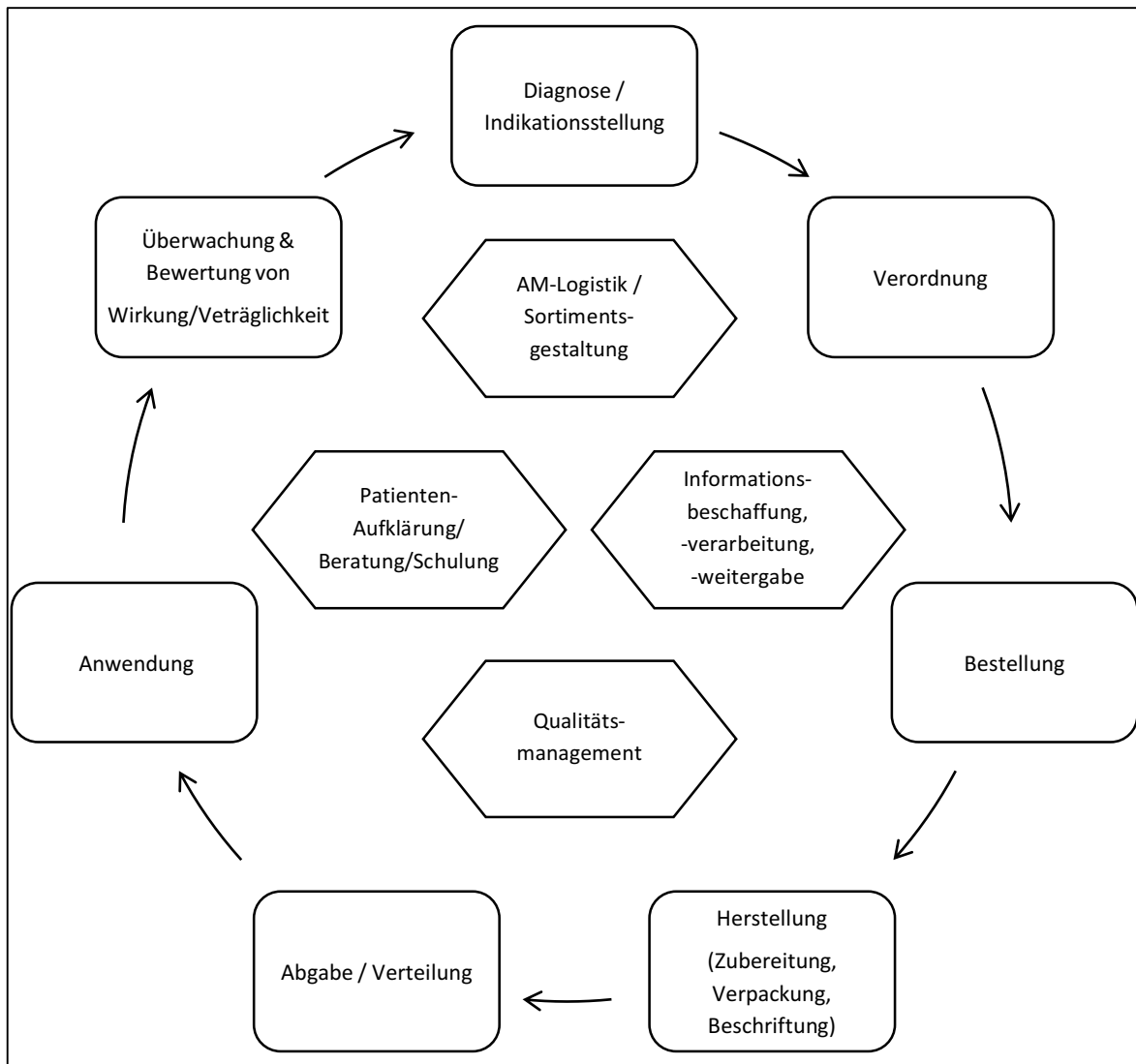


Abb. 1.1: Generisches Modell eines vollumfänglichen Medikationsprozesses vorbehaltlich möglicher kontextabhängiger Abwandlungen. Die Vorgänge in der Mitte des Kreises können unterschiedliche Prozessabschnitte betreffen bzw. an einer oder mehreren Schnittstellen zwischen ihnen auftreten. Die optimale Prozessgestaltung mit dem Ziel, vermeidbaren Risiken für Patienten entgegenzuwirken, ist normativer Gegenstand von AMTS [Möller und Aly, 2012] (AM: Arzneimittel).

1.1.2 Dimension und Ursachen

Wissenschaftliche Studien weisen darauf hin, dass 10,8-38,7% aller unerwünschten Ereignisse in der Gesundheitsversorgung einen Bezug zur Anwendung von Arzneimitteln aufweisen und als solche häufig gar den Hauptanteil unter den schwerwiegenden Zwischenfällen bilden [Expert Group on Safe Medication Practices, 2006]. Im niedergelassenen Bereich erleiden mediane 12,8% medikamentös therapierter Patienten unerwünschte Arzneimittelereignisse, denen bei 16,5% der Betroffenen (auch) Medikationsfehler zugrunde liegen, sodass insgesamt 2,1% der Behandelten insofern unnötig exponiert sind [Taché et al., 2011]. Im Median wird ungefähr jedes fünfte (21%) unerwünschte Arzneimittelgeschehen, das bei ambulanter Versorgung auftritt, als vermeidbar erachtet. Hierbei sind besonders häufig unangemessene Verordnung, Anwendung und/oder

Überwachung der Arzneimitteltherapie verantwortlich [Thomsen et al., 2007]. Im Krankenhaus sind Patienten unerwünschten Arzneimittelereignissen mit einer medianen Häufigkeit von 6,1% ausgesetzt, die in immerhin 2,9% der Fälle zum Tode führen [Krähenbühl-Melcher et al., 2007]. Im Median werden 35,2% [Kanjanarat et al., 2003] bis 46,5% [Krähenbühl-Melcher et al., 2007] aller Ereignisse als vermeidbar eingestuft, wovon wiederum 1,8% der hospitalisierten Patienten betroffen sind [Kanjanarat et al., 2003].

Im ambulanten wie im stationären Sektor sieht sich also näherungsweise je eines von 50 arzneithapierten Individuen mit mindestens einem vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelgeschehen konfrontiert. Etwa die Hälfte dieser Fälle sind auf inadäquate Verordnungen zurückzuführen, die ihrerseits unter den Medikationsfehlern sektorenübergreifend die größte Häufigkeit aufweisen [Lisby et al., 2010; Olaniyan et al., 2015] und im Sinne eines Kaskadeneffektes auch Unzulänglichkeiten auf nachfolgenden Stufen des Arzneimitteltherapieprozesses (vgl. Abbildung 1.1) begünstigen können [Barber und Dean, 1998; Laue et al., 2003]. Auch können selbst bei Erkennen verordnungsbezogener Unregelmäßigkeiten vor Erreichen des Patienten die mithin zur Klärung erforderlichen Unterbrechungen gewohnter Arbeitsabläufe wiederum eine eigene Fehlerquelle begründen. Im Median erweist sich jede zehnte (9,9%) stationäre Verordnung als fehlerhaft [Dean Franklin et al., 2010], sodass 52 Verordnungsfehler pro 100 Hospitalisierungen auftreten, wobei inadäquate Dosierungen den größten Anteil bilden [Lewis et al., 2009].

Neben ihrem negativen Einfluss auf das Wohlergehen der Patienten bringt medikationsbezogene Morbidität jedoch auch nachteilige gesundheitsökonomische Konsequenzen mit sich. Diese ergeben sich beispielsweise aus schädigungsbedingt in Anspruch genommenen Versorgungsressourcen (einschließlich Selbstbehandlungsmaßnahmen) und ggf. auftretenden Produktivitätsausfällen [Sultana et al., 2013]. Laut systematischen Übersichtsarbeiten zu diesem Themenkomplex betragen allein die geschätzten Mehrausgaben zur Behandlung eines unerwünschten Arzneimittelereignisses im Krankenhaus zwischen \$US 2262 und \$US 3244 [White et al., 1999] und belaufen sich mit durchschnittlich \$US 5585 sogar auf etwa das Doppelte, wenn nur vermeidbare Vorkommnisse berücksichtigt werden [Rodriguez-Monguio et al., 2003]. In Deutschland werden die direkten Kosten für die stationäre Betreuung unerwünschter Arzneimittelgeschehnisse auf über eine Milliarde Euro pro Jahr geschätzt [Rottenkolber et al., 2012]. Abgesehen von nur schwer zu beziffernden indirekten und intangiblen Kostenaspekten kommt noch hinzu, dass selbst Medikationsfehler ohne unmittelbar induzierte Gesundheitsschädigung finanzielle Belastungen infolge zusätzlichen personellen Zeitaufwands für Korrekturmaßnahmen verursachen sowie Zufriedenheit und Vertrauen der Patienten gegenüber ihrer Behandlung nachteilig beeinflussen können [Murff, 2006; Garfield et al., 2013].

Im Zuge der vor diesem Hintergrund betriebenen Ursachenforschung hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass vermeidbare unerwünschte Arzneimittelereignisse weniger auf mangelnde Sorgfalt der Behandlungsbeteiligten zurückzuführen als vielmehr systemimmanente bzw. organisationsbedingte Folge suboptimaler Struktur-, Prozess- und Produktgestaltung³ (siehe auch Abbildung 1.1) sind, welche in der Komplexität ihres Zusammenwirkens das Auftreten menschlicher Fehler mit Schädigungspotential eher begünstigt als zu verhindern hilft [Bates, 1996]. Medikationsfehlern im Allgemeinen [Brunetti und Dong-Churl, 2012] und Verordnungsfehlern im Besonderen [Tully et al., 2009] liegt also zumeist ein vielschichtiges Gefüge multipler ursächlich interagierender Faktoren zugrunde. Die Evidenz zu diesbezüglichen Kausalzusammenhängen im ambulanten Bereich ist wohl primär aufgrund der hier vergleichsweise erschwerten Bedingungen der Datenerhebung bislang noch begrenzt. Für den stationären Sektor sind als häufigste Ursachen arzneitherapeutische Wissensdefizite (insbesondere zu angemessener Dosierung) sowie unzureichend verfügbare oder fehlerhaft dokumentierte bzw. übertragene Informationen zum Patienten und seiner Kranken- bzw. Behandlungsgeschichte identifiziert worden [Kanjanaarat et al., 2003; Laue et al., 2003; Krähenbühl-Melcher et al., 2007; Tully et al., 2009].

1.2 Defizite der Arzneimitteltherapiesicherheit bei sektorenübergreifender Versorgung

Angesichts der vorhergehend geschilderten Sachlage überrascht es kaum, dass Patienten bereits zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme in beträchtlichem Umfang unter unerwünschten Arzneimittelereignissen zu leiden haben. So ist in einer prospektiven Kohortenstudie aus der Schweiz fast jeder zwanzigste (4,4%⁴) internistisch aufgenommene Patient betroffen, wobei die jeweilige Symptomatik mehrheitlich (93,9%) die Ursache für die Hospitalisierung und in über einem Fünftel der Fälle die vermeidbare Konsequenz inadäquat erfolgter Verordnung bzw. Überwachung der Medikation darstellt [Hardmeier et al., 2004]. In fortgeschrittenem Lebensalter ist sogar etwa jeder fünfte (17,8-23,2%) internistische Patient bei Krankenhausaufnahme mindestens einem unerwünschten Arzneimittelgeschehen ausgesetzt, welches sich bei circa jedem elften Studienteilnehmer als ursächlich für die stationäre Behandlung erweist [Ibarmia et al., 2003; Schuler et al., 2008]. Zudem lässt sich auch hier ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit unangemessener Verordnungsqualität (z.B. Überdosierung oder Wirkstoffkombination mit Interaktionspotential) feststellen [Schuler et al., 2008].

³ z.B. ähnlich klingende/aussehende, unleserliche bzw. irreführende Bezeichnungen/Beschriftungen/Verpackungen, ungeeignete Aufbereitung von Fach- und Gebrauchsinformationen, suboptimal gestaffelte Dosisstärken, etc.

⁴ 95% CI: 3,8-4,9%

Auch vor diesem Hintergrund verknüpft sich mit einer Weiterbehandlung im Krankenhaus nicht nur der berechtigte Anspruch, sondern auch die zwingende Notwendigkeit, die hier trotz aller Sparswänge in besonderem Maße bestehenden Möglichkeiten zur engmaschigen Patientenüberwachung und -betreuung auch als Chance zur intersektoralen und -professionellen Zusammenführung und Rationalisierung sämtlicher medikationsrelevanter Aspekte wahrzunehmen und zugunsten der Arzneimitteltherapiesicherheit zu nutzen. Erfahrungsgemäß bedingen jedoch gerade Übergänge zwischen Versorgungsebenen, wie sie beispielsweise bei Krankenhausaufnahme oder -entlassung gegeben sind, eine gesteigerte Bedrohung für Qualität und Kontinuität der Arzneimittelbehandlung und somit letztlich für die Gesundheit der Patienten. Dieser Umstand ist mangels klar geregelter Vorkehrungen für die behandler- und sektorenübergreifende Versorgungskoordination insbesondere auf eine transferbedingte Potenzierung ohnehin schon vorhandener Informationslücken und Kommunikationsbrüche (vgl. Kapitel 1.1.2) sowohl zwischen den heilberuflich Tätigen unterschiedlicher Leistungsbereiche als auch in der Arzt-Patienten-Beziehung zurückzuführen. Immer komplexere Behandlungskonzepte obliegen zunehmend der fragmentierten Verantwortung hochspezialisierter Fachärzte mit unzureichenden zeitlichen, personellen und organisatorischen Voraussetzungen für interaktive Abstimmung und einheitliche Dokumentationsführung. Dementsprechend hat eine prospektive, qualitative Studie aus Deutschland mittels teilstrukturierter Befragungen aufgezeigt, dass teilnehmende Hausärzte nicht über Medikamentenverordnungen ihrer Patienten informiert sind, die andere Gebietsärzte vorgenommen haben [Gröber-Grätz et al., 2014]. Erschwert wird die Situation weiterhin dadurch, dass an Sektorengrenzen regelmäßig ausgiebige Therapieumstellungen mit entsprechendem Fehlerpotential erforderlich werden. Dies ist einerseits auf sektorenspezifische, teils kosten- bzw. budgetbedingte Divergenzen in Arzneimittelsortimenten und Ordnungsverhalten sowie andererseits auf die in diesem Kontext häufig gegebene Instabilität klinischer Patientenzustände zurückzuführen, die ihrerseits wiederum mit einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber etwaiger fehlerbedingter Schadenseinwirkung einhergeht. Folgerichtig belegt eine prospektiv beobachtende Kohortenstudie aus Dänemark, dass in lediglich 8%⁵ der konsekutiv erfassten, internistischen Fälle die medikationsspezifischen Angaben von Patient, niedergelassenem Arzt und Krankenhaus im gesamten sektorenübergreifenden Behandlungsverlauf vollständig übereinstimmen [Foss et al., 2004]. Hierbei betreffen die jeweils identifizierten Abweichungen zu 57-69% verschreibungspflichtige Arzneimittel und ziehen in einem Umfang von 4-13% voraussichtlich schwerwiegende Beeinträchtigungen nach sich. Dementsprechend hat auch eine anonyme Umfrage unter niedergelassenen Allgemeinmedizern und Offizinapothekern in Irland ergeben, dass Verordnungsfehler nach Versorgungsübergängen als ein verbreitetes Phänomen wahrgenommen werden. Und die große Mehrheit der teilnehmenden

⁵ 95% CI: 3-17%

Vertreter beider Berufsgruppen (88,1% bzw. 79,4%) sieht die Fehlerbehebung durch schwierige oder unmögliche Kontaktaufnahme mit den Verordnern im Krankenhaus beeinträchtigt [Redmond et al., 2016].

Schon bei Krankenhausaufnahme erfahren nach Studienlage etwa zwischen ein (23,7%) [Zoni et al., 2012] und drei (75,4%) [Alfaro-Lara et al., 2013] Viertel der untersuchten Patienten eine fehlerhafte Fortführung ihrer Arzneimitteltherapie, die sich median in je einer unbeabsichtigten bzw. medizinisch ungerechtfertigten Abweichung zwischen ambulanter Vormedikation und erster stationärer Verordnung äußert [Saint-Germain et al., 2016]. In zahlreichen Untersuchungen werden bis zu vier Fünfteln (81,6%) dieser Inkonsistenzen in dem Sinne eine mögliche klinische Bedeutung beigemessen [Pourrat et al., 2013], dass hierdurch kurz- oder langfristig moderate bis lebensbedrohliche Folgeschäden verursacht [Cornish et al., 2005], Erkrankungszustände destabilisiert [Dutton et al., 2003; Villanyi et al., 2011] und/oder risikopräventive Überwachungs- bzw. Korrekturmaßnahmen erforderlich werden können [Gleason et al., 2010; Pérennes et al., 2012; Rentero et al., 2014; Magalhães et al., 2014; Saint-Germain et al., 2016] mit möglichen Begleitscheinungen wie zusätzlichem Medikations- bzw. Hospitalisierungsbedarf [Lopez-Martin et al., 2014; Belda-Rustarazo et al., 2015]. Ursächlich liegen in der überwiegenden Mehrheit (85%) der Fälle Defizite bei der Erhebung der Arzneimittelanamnese zugrunde [Gleason et al., 2010], die bei einem Großteil der stationären Aufnahmen (60,3-76,8%) mit einer medianen Häufigkeit von zwei Unstimmigkeiten pro Patient zu beobachten sind und in einem Drittel der Fälle klinische Auswirkungen mit moderater (22,5%) bis schwerwiegender (12,8%) Relevanz nach sich ziehen können [Perehudoff et al., 2015; Lea et al., 2015], obwohl strukturiert befragte Ärzte in der Theorie sehr wohl um die Bedeutung einer diesbezüglich genauen Informationserfassung zu wissen scheinen [Basey et al., 2014]. Aber auch Fehler im Zuge der nachgeordneten Überführung anamnestisch dokumentierter Inhalte in die Aufnahmeverordnung sind immerhin bei bis zu jeder dritten (35,6%⁶) Hospitalisierung identifiziert worden [Giménez Manzorro et al., 2012] und treten mit einer durchschnittlichen Frequenz von 40 [Unroe et al., 2010] bis 76 [Jiménez-Muñoz et al., 2013] pro 100 Patienten auf.

Am Ende des Krankenhausaufenthaltes kommt es gemäß einer prospektiv randomisierten, multizentrischen Studie aus Spanien bei fast zwei Fünfteln (39,0%) älterer (≥ 65 Jahre) und poly-medizierter (≥ 4 Arzneimittel) Patienten zu schnittstellenbedingten Unstimmigkeiten der Entlassungsverordnung [Delgado et al., 2009]. Diese können sich einerseits aus einer konsequenten Verstetigung initialer Anamnesemängel ergeben [Pippins et al., 2008; Schnipper et al., 2009], andererseits sind sie in der allgemeininternistischen Abteilung eines akademischen Lehrkrankenhauses in den USA bei etwa jedem dritten Patienten (34,5%) retrospektiv als mehrheitlich klinisch

⁶ 95% CI: 28,2-43,0%

relevante Folge krankenhauserinterner Übertragungsfehler erkannt worden [Beardsley et al., 2013]. Mindestens eine solche übertragungsbedingte Diskrepanz mit Potential für Auslösung und/oder Verschlechterung klinischer Beschwerden tritt allein im Zuge der Zusammenstellung der Entlassungsmedikation bei circa jeder siebten (13,4-14,7%) konsekutiven Hospitalisierung auf [Sexton und Brown, 1999; Wong et al., 2008].

Wie die eingangs des vorherigen Absatzes bereits erwähnte groß angelegte spanische Studie berichtet, ist bei Krankenhausaufnahme und/oder -entlassung insgesamt über die Hälfte (52,7%) der Patienten bzw. circa jede siebte (13,9%) Verordnung von schnittstellenbedingten Medikationsfehlern betroffen, wobei wiederum etwa ein Sechstel dieser Fälle einen vorübergehenden Schaden (15%) nach sich ziehen kann oder zumindest eine Überwachung des Patienten (2%) notwendig macht [Delgado et al., 2009]. Und obwohl sich in einer anonymen Umfrage die teilnehmenden Assistenzärzte eines englischen Allgemeinkrankenhauses durchaus der Bedeutung korrekter medikamentöser Angaben in ihren Abschlussberichten bewusst sind, enthalten nach Aussage ihrer in der Region allgemeinmedizinisch niedergelassenen Kollegen mediane 15%⁷ der Entlassungsbriefe Ungenauigkeiten, deren Behebung im Mittel eine halbe Stunde⁸ Praxiszeit erfordert [Yemm et al., 2014]. Weiterhin ist in einem neuseeländischen Krankenhaus beobachtet worden, dass in jedem zweiten (50,0%) der konsekutiv untersuchten Arztbriefe die Informationen zur stationären Arzneimitteltherapie nicht konsistent dokumentiert sind [McMillan et al., 2006]. Und in Einklang damit hat eine postalische Umfrage unter deutschen Hausärzten ergeben, dass die Mehrheit der Teilnehmer mit den stationsärztlich übermittelten Informationen zur Entlassungsmedikation nicht zufrieden sind [Adam et al., 2015].

Angesichts solcher Unzulänglichkeiten verwundert es nicht, dass sich fast drei Fünftel (57,1%) konsekutiv erfasster Patienten innerhalb der ersten zwei Wochen nach ihrer Entlassung aus der akut-geriatrischen Einheit eines großen englischen Allgemeinkrankenhauses mit arzneimittelbezogenen Problemen konfrontiert sehen, für deren Entstehung in der überwiegenden Mehrheit Schwächen des Versorgungssystems verantwortlich zu machen sind [Sexton und Brown, 1999]. Zudem lassen sich gemäß einer prospektiven Kohortenstudie auf die Anwendung von Arzneimitteln fast zwei Drittel aller unerwünschten Ereignisse zurückführen, die innerhalb von zwei bis fünf Wochen nach Entlassung aus dem allgemeininternistischen Bereich eines großen städtischen Lehrkrankenhauses in den USA aufgetreten sind [Forster et al., 2005]. Poststationär betrifft ein solches unerwünschtes Arzneimittelgeschehen demnach etwa jeden neunten (11,3%) konsekutiv erfassten Patienten und ereignet sich mit einer mittleren Häufigkeit von circa 14 pro 1.000 Verordnungen. In mehr als neun von zehn Fällen (91,1%) sind stationär neu angesetzte Arzneimit-

⁷ Interquartilbereich: 10-30%

⁸ Interquartilbereich: 0,5-1,0h

tel verantwortlich, und insgesamt drei Fünftel werden entweder als vermeidbar (26,7%) oder zumindest in ihrer Ausprägung substantiell begrenzbare (33,3%) eingeschätzt, wobei die häufigste Ursache im Fehlen angemessener Therapieüberwachung gesehen wird. Bei älteren (≥ 65 Jahre), ins häusliche Umfeld entlassenen Individuen tritt laut einer weiteren US-amerikanischen Studie sogar nach Abschluss fast jeder fünften (18,7%) konsekutiv beobachteten Hospitalisierung mindestens ein unerwünschtes Arzneimittelereignis innerhalb von 45 Tagen auf [Kanaan et al., 2013]. Von diesen Geschehnissen (Frequenz: 242 pro 1.000 Entlassungen) lässt sich nahezu ein Viertel als schwerwiegend (21,1%) bzw. lebensbedrohlich (2,5%), über ein Drittel (34,7%) als (wahrscheinlich) vermeidbar und immerhin jedes achte (12,8%) als beides zugleich charakterisieren. Für zwei Fünftel (40,5%) der vermeidbaren Ereignisse werden jeweils Fehler auf mehr als einer Stufe des Medikationsprozesses (vgl. Abbildung 1.1) verantwortlich gemacht, wobei sich diese in neun von zehn Fällen im Zuge von Verordnung (53,7%) oder Überwachung (36,4%) zutragen. Infolge transferbedingter Inkohärenzen der Arzneimitteltherapie sind derweil für 17,9%⁹ älterer (≥ 65 Jahre) Patienten innerhalb von 3 Monaten nach Entlassung aus einer schwedischen Universitätsklinik medizinische und/oder administrativ-korrektive Maßnahmen erforderlich [Midlov et al., 2008]. Und nahezu zwei Fünftel (38,0%) der an einem städtischen Lehrkrankenhaus in England innerhalb je eines Monats ungeplant erfolgten Wiederaufnahmen hochbetagter (≥ 75 Jahre) Patienten haben sich retrospektiv als teilweise oder vorwiegend medikationsbedingt erwiesen [Witherington et al., 2008]. Etwa drei Fünftel (61,0%) dieser Fälle sind als vermeidbar eingestuft worden, sodass es sich hierbei um fast jede vierte (23,1%) konsekutiv erfasste Rehospitalisierung handelt. Hiervon stehen wiederum fast drei Fünftel (57,9%) mit einer unvollständig dokumentierten Arzneitherapieempfehlung bei der vorausgegangenen Entlassung im Zusammenhang.

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht, welchen Einfluss stationäre Krankenhausbehandlung auf verordnungsbedingte Risiken der Arzneimitteltherapie ausübt und inwieweit entscheidende Informationen für eine adäquate poststationäre Medikationsfortführung an den niedergelassenen Versorgungsbereich weitergeleitet werden. Longitudinal werden hierzu in ausgewählten Fachbereichen der Universitätsklinik Essen relevante Ausprägungen potentiell vermeidbarer Verordnungsrisiken der ambulanten Vor- sowie der empfohlenen Entlassungsmedikation samt prädisponierenden Faktoren identifiziert und in ihrer jeweiligen Konstellation miteinander verglichen unter besonderer Berücksichtigung der diesbezüglichen Bedeutung stationärer Therapieänderungen. Zudem wird analysiert, inwiefern solche Abweichungen von der präklinisch verordneten Hausmedi-

⁹ 95% CI: 12,4-24,5%

kation sowie (fort)bestehende Risiken des Arzneimitteltherapievorschlags im stationsärztlichen Entlassungsbrief für die ambulant nachfolgenden Behandlungsbeteiligten erläutert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen wurde für das BMG-geförderte Gesamtprojekt ein Antrag auf berufsrechtliche und -ethische Beratung gestellt. Diese erfolgte insbesondere auch im Hinblick auf die inhaltliche und formale Gestaltung von Patienteninformation und Einwilligungserklärung. Zudem wurde sichergestellt, dass sämtliche personenbezogenen zu erhebenden Daten nur nach Pseudonymisierung und unter Kennwortschutz elektronisch gespeichert und weiterverarbeitet sowie lediglich in anonymisierter Form für wissenschaftliche Darstellungen verwendet würden. Vor Untersuchungsbeginn erging ein positives Votum (Aktenzeichen: 10-4304).

2.2 Untersuchtes Patientenkollektiv

2.2.1 Auswahlkriterien

Die Patientenrekrutierung erfolgte am Universitätsklinikum Essen auf insgesamt acht ausgewählten Stationen der Bereiche Gastroenterologie/Hepatologie, Kardiologie, Nephrologie, Neurologie sowie Unfallchirurgie und operative Orthopädie, mit deren Direktoren zuvor eine entsprechende Kooperationsvereinbarung getroffen worden war. In Frage kamen volljährige Patienten, die zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme mit mindestens einem in Deutschland verordneten Arzneimittel vorbehandelt waren. Bedingung für die Studienteilnahme war außerdem die Unterzeichnung einer Einverständniserklärung durch den Patienten oder eine bevollmächtigte Betreuungsperson nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung. Dies implizierte insbesondere auch Verfügbarkeit, Bereitschaft und Vermögen des Unterzeichnenden und/oder ggf. seiner Begleitung zur aktiven Teilhabe an der Erhebung der Medikationsanamnese. Verlegungen aus/in andere/n stationäre/n Behandlungs- oder Pflegeeinrichtungen wurden hingegen grundsätzlich von der Untersuchung ausgeschlossen.

2.2.2 Fallzahlberechnung

Zwecks Ermittlung eines ausgewogenen Verhältnisses zwischen der Anzahl einzuschließender Fälle und der damit jeweils erreichbaren Studienpower wurde als primäre Hypothese zugrunde gelegt, dass die mittlere Anzahl der Verordnungen je Patient im Zuge des Krankenhausaufenthaltes zunähme. Aus Voruntersuchungen am Universitätsklinikum Essen war die Verteilungsform der patientenbezogenen Verordnungszahl bei Krankenhausaufnahme näherungsweise bekannt (Mittelwert \pm Standardabweichung: 7 ± 3). Daraus konnte bei angenommenen Korrelationen von $r = 0,2$ bis $r = 0,7$ zwischen den einzelnen prä- und poststationären Verordnungsumfängen die Streu-

ung möglicher Standardabweichungen für die Differenz dieser Werte abgeleitet und mit 3,0 bis 4,5 beziffert werden. Weiterhin wurde angenommen, dass sich der jeweilige Mittelwertunterschied (nachher – vorher) auf mindestens eine Verordnung belaufen würde. Unter variierenden Szenarien im Rahmen der vorgenannten Voraussetzungen wurde die primäre Hypothese per Vorzeichenrangtest mit einem Signifikanzniveau von 5% geprüft. In diesem Zusammenhang wurde bei einer Fallzahl von 180 stets eine Trennschärfe von über 80% erreicht (siehe Tabelle 2.1). Um einer Ausfallrate von bis zu 10% Rechnung zu tragen, wurden zwischen den Monatsmitten von Juni und Oktober 2011 dementsprechend 200 Patienten in die Erhebungen eingeschlossen.

Tabelle 2.1: Studienpower bei konstanter Fallzahl von n = 180 unter variierenden Szenarien sektorenübergreifender Verordnungszahlentwicklung.

Mittelwertunterschied	Standardabweichung	Power
1,0	3,0	99%
	3,5	95%
	4,0	89%
	4,5	81%
1,1	3,0	>99%
	3,5	98%
	4,0	94%
	4,5	87%
1,2	3,0	>99%
	3,5	99%
	4,0	97%
	4,5	92%
1,3	3,0	>99%
	3,5	>99%
	4,0	99%
	4,5	96%

2.3 Eingesetzte Instrumente

2.3.1 Arzneitherapieplan

Im Rahmen methodisch-konzeptioneller Vorarbeiten zum wissenschaftlichen Gesamtprojekt ist ein papierbasierter Standard zur normiert-systematischen Zusammenführung und Evaluation von patienten- und medikationsbezogenen Angaben mit Bedeutung für die sektorenübergreifende Arzneimitteltherapiesicherheit entstanden.¹⁰ Ausgehend von den Erkenntnissen einer umfassen-

¹⁰ Bei der Entwicklung haben die Projektmitarbeiter jeweils eigenständige Verantwortungsbereiche übernommen. Der Doktorand hat die inhaltlichen und formalen Spezifikationen des Medikationsabgleiches sowie die Konfiguration des Gesamtplans erarbeitet.

[illegible]

Freitextoptionen sowie prädefinierte Auswahl- und Kodierungsmöglichkeiten begünstigen auf Vorder- und Rückseite die vollständige, präzise und zielgerichtete Erfassung aller Informationen zum Patienten und dessen Medikationsregime (inkl. korrespondierender Behandlungsgründe), die

¹³ <http://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/patient-safety-resources/resources/match/index.html>
(jeweils letzter Aufruf: 17.04.2016)

in ihrer Korrelation situationsabhängig zu berücksichtigen sind, um bei Sektoren- bzw. Betreuungswechsel eine kohärente und zugleich inhaltlich adäquate Arzneimitteltherapie zu gewährleisten. Der entfaltete Bogen ermöglicht zudem eine abgleichende Gegenüberstellung der Einzelheiten von ambulanter Vormedikation, erster stationärer Verordnung und Entlassungsmedikation. Hierbei kann an jeder Schnittstelle das jeweils weitere arzneitherapeutische Vorgehen fixiert und bedarfsgerecht kommentiert werden. In diesem Zusammenhang können etwaige medizinisch oder arzneimittellogistisch erforderliche Umstellungen sowie eventuell akzeptierte Risiken und diesbezüglich ggf. notwendige Kontroll- bzw. Präventivmaßnahmen prägnant kenntlich gemacht und erläutert werden. Somit lassen sich die einzelnen Abschnitte des sektorenübergreifenden medikamentösen Behandlungsverlaufs im Rahmen eines integrativen Gesamtüberblicks miteinander in Beziehung setzen, wodurch ein Beitrag zur qualitätsgesicherten Therapiekoordination ermöglicht wird.

2.3.2 Elektronisch unterstützte AMTS-Prüfung

Sinn und Zweck der AMTS-Prüfung (AMTSP) bestehen darin, unnötig risikoinduzierenden Abweichungen vom bestimmungsgemäßen Arzneimittelgebrauch entsprechend dem neuesten, allgemein anerkannten Stand medizinisch-pharmazeutischer Wissenschaft und Praxis entgegenzuwirken. Vor dem Hintergrund der jeweiligen klinischen Situation (pharmakokinetische/-dynamische Besonderheiten und Komorbiditäten des Patienten, übergeordnetes Behandlungskonzept, etc.) werden hierbei Angemessenheit, Rationalität und Praxistauglichkeit von Verordnungsentscheidungen auch in deren Verhältnis zueinander bezüglich Übereinstimmung mit evidenzbasierten Anwendungsregeln analysiert. Dies erfolgt im Sinne einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, bei der auch verfügbare Behandlungsalternativen, gefährdungsminimierende Begleitmaßnahmen (z.B. TDM), Patientenkompetenz und -präferenzen sowie sonstige adhärenz- bzw. konkordanzdeterminierende Faktoren Berücksichtigung finden. Im Ergebnis lassen sich detektierte Verordnungsrisiken beheben oder zumindest in ihrem Schädigungspotential begrenzen, um so Verträglichkeit und Wirksamkeit der medikamentösen Therapie und damit die Patientensicherheit zu verbessern.

Menge und Komplexität der hierbei durch die heilberuflich Tätigen fortlaufend zu verarbeitenden Informationen legen den Einsatz EDV-gestützter Systeme als Ergänzung zur rein kognitiven Prozessbewältigung nahe, um Objektivität, Verlässlichkeit, Reproduzierbarkeit und Effizienz der wissensbasierten Entscheidungsfindung zu fördern [Baysari et al., 2011]. Für die computerassisierte Qualitätssicherung medikamentöser Verordnungen im Krankenhaus stehen hierzulande mehrere IT-Produktlösungen mit unterschiedlichen Leistungsumfängen zur Verfügung [Hellmann, 2010].

Die in dieser Arbeit thematisierten Überprüfungen von ambulanter Vor- und Entlassungsmedikation sind intellektuell durch den pharmazeutisch approbierten Doktoranden und bei Bedarf in Rücksprache mit dem Doktorvater vorgenommen worden. Entsprechend den Vorgaben des BMG-bewilligten Gesamtprojektes ist hierbei unterstützend die Software RpDoc® (Version 2.4.2) zum Einsatz gekommen. Das Programm bietet eine algorithmengesteuerte, patienten- bzw. indikationsspezifisch ausgerichtete Medikationsprüfung u.a. im Hinblick auf Dosierungsschemata, Wechselwirkungen, Doppelmedikationen, Gegenanzeigen und galenische Aspekte. Klinisch relevante Auffälligkeiten werden durch automatisierte Warnmeldungen mit erläuternden Hinweisen und Handlungsempfehlungen unter Angabe der wissenschaftlichen Quellen angezeigt. Weiterhin kann der Nutzer auf Zusatzinformationen zu verträglichkeits- und wirksamkeitsoptimierter Anwendung der jeweiligen Arzneimittel zugreifen, die besondere Merkmale des jeweiligen Patienten (z.B. Geschlecht, Alter, Körpergewicht, auffällige Laborwerte, etc.) und/oder Arzneimittels (z.B. Teilbarkeit) mitberücksichtigen. Die inhaltliche Grundlage für das beschriebene Funktionsspektrum bilden regelmäßig aktualisierte Datenbanken, in die u.a. die Zulassungsinformationen, Veröffentlichungen der Gesundheitsbehörden und der Arzneimittelkommissionen von Ärzte- und Apothekerschaft, therapeutische Leitlinien der Fachgesellschaften sowie sonstige relevante Primär- und Sekundärliteratur in maschinell prozessierbarer Form einfließen. Von der Software verfügbar gemachte Hilfestellungen sind vom Doktoranden nur nach Verifizierung der Plausibilität im jeweiligen Einzelfall zur Unterstützung der intellektuellen Prüfung berücksichtigt worden.

2.4 Untersuchungsablauf

2.4.1 Datenerhebung

Zur effizienten Organisation der teilprospektiven Datenerhebung stand ein speziell für diese Untersuchung programmiertes Intranet-Modul zur Verfügung, mit dessen Hilfe stationsspezifische Übersichten aller Aufnahmen bzw. Einbestellungen sowie Entlassungen innerhalb frei wählbarer Zeiträume generiert werden konnten. Hierbei ließen sich für jeden Fall neben administrativen Basisinformationen der (geplante) Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt, die (voraussichtliche) Verweildauer sowie ggf. ein Hinweis auf eventuell vorausgegangene Klinikaufenthalte digital abrufen.

Patienten, welche die Auswahlkriterien erfüllten (vgl. Kapitel 2.2.1), wurden werktags in der Reihenfolge ihres Eintritts in die jeweilige studienbeteiligte Station¹⁴ eingeschlossen, es sei denn sie waren zum Zeitpunkt des Rekrutierungsversuchs schon wieder entlassen bzw. verlegt oder

¹⁴ Aus organisatorischen und zeitlichen Gründen waren Anzahl und Zusammensetzung der pro Werktag zwecks Patientenrekrutierung aufgesuchten studienbeteiligten Stationen nicht konstant.

standen aufgrund vorrangiger Erfordernisse der stationären Regelversorgung nicht zur Verfügung. Wurden bereits eingeschlossene Patienten während der Rekrutierungsphase wiederholt hospitalisiert, so fanden diese Folgeaufenthalte keine erneute Berücksichtigung.

Im Rahmen von Pilotuntersuchungen hatten sich die herkömmlichen Medikamentenanamnesen am Universitätsklinikum Essen hinsichtlich Prozess- und Ergebnisqualität als inhomogen erwiesen. Um von einem einheitlich fundierten Einblick in die bisherige medikamentöse Versorgungssituation ausgehen zu können, erfolgten daher unter Verwendung des Arzneitherapieplans (vgl. Kapitel 2.3.1) eigene teilstrukturierte Befragungen der eingeschlossenen Patienten und ggf. ihrer Angehörigen bzw. Betreuungspersonen. Zugunsten einer korrekten und aktuellen Informationsermittlung fanden hierbei nach Möglichkeit auch patientenseitig mitgeführte Arzneimittelpackungen und Medikamentenlisten sowie schriftliche Mitteilungen einweisender Ärzte Beachtung. Letztere dienten genauso wie bereits vorhandene Aufzeichnungen der stationären Aufnahmeroutine und etwaige Unterlagen vorheriger Krankenhausaufenthalte auch der Orientierung bezüglich des bisherigen Erkrankungsgeschehens.

Außerdem ließen sich die Ergebnisse sämtlicher Analysen des Zentrallabors (inklusive etwaiger Wirkstoffkonzentrationsmessungen im Plasma) jederzeit aus dem Klinikinformationssystem beziehen. So standen beispielsweise auch die gemäß MDRD-Studienformel [Levey et al., 2007] näherungsweise ermittelten glomerulären Filtrationsraten (GFR) für die medikationsrelevante Einschätzung der jeweiligen Nierenfunktion regelhaft zur Verfügung. Fehlten erforderliche Laborwerte für Krankenhausaufnahme und/oder -entlassung, wurde die zeitlich jeweils nächstgelegene Bestimmung unmittelbar vor oder während des aktuellen Aufenthaltes herangezogen. War für den jeweiligen Fall nur ein entsprechender Befund verfügbar, wurde dieser für den Beobachtungszeitraum als konstant angenommen.

Um etwaigen Lücken oder Unstimmigkeiten in den erhobenen Angaben entgegenzuwirken, wurde je nach Bedarf auch regelmäßig mit den jeweils ambulant zuständigen Versorgungseinrichtungen (Haus-/Facharztpraxen, Stammapotheken und/oder häusliche Pflegedienste) Rücksprache gehalten. Im Anschluss an den stationären Aufenthalt des jeweiligen Studienpatienten wurde schließlich eine elektronische Kopie des endgültigen Entlassungsbriefes eingeholt, sobald dieser durch die zuständigen Klinikärzte unterschrieben und freigegeben war. Die darin enthaltene Epikrise einschließlich der Empfehlung zur poststationären Medikationsfortführung schloss die Datensammlung ab.

2.4.2 Datenanalyse

Die derart zusammengetragenen Informationen bildeten die Basis retrospektiver Analysen, für die alle systemisch wirkenden Arzneimittel zugrunde gelegt wurden, deren regel- oder bedarfsmäßige Kurz- oder Langzeit-Anwendung im Zusammenhang mit ärztlicher Betreuung stand. Für jeden Studienteilnehmer wurde ein eigenes RpDoc®-Profil angelegt, um zunächst gesondert die prästationäre Arzneimitteltherapie und dann vergleichend die Entlassungsmedikation auf das Vorhandensein der in Tabelle 2.2 vorgestellten Ausprägungen von Verordnungsrisiken zu überprüfen (vgl. Kapitel 2.3.2). Naturgemäß konnte jede dabei als potentiell inadäquat beurteilte Arzneimittelverordnung pro Patient jeweils auch mit mehreren unterschiedlich gearteten Risiken gleichzeitig einhergehen, soweit sich letztere *a priori* nicht gegenseitig ausschlossen. Gleichwohl konnte eine potentiell inadäquate Arzneimittelkombination nicht doppelt als Interaktionsrisiko und redundante Mehrfachverordnung eingestuft werden. Kombinationspräparate wurden unabhängig von der Anzahl enthaltener Wirkstoffkomponenten jeweils als eine Verordnung gewertet und konnten folglich bei jeder der beiden patientenspezifischen Prüfinstanzen mit einer Risikoart immer nur höchstens einmal assoziiert werden, selbst wenn hiervon mehrere Einzelbestandteile zugleich betroffen waren. Im Falle von Unsicherheiten bei der Einschätzung wurde letztlich ein Konsens mit dem Betreuer der vorliegenden Arbeit herbeigeführt. Die prüfungsbedingt optimierten Medikationsprofile wurden mit entsprechender Kommentierung auch an den dafür vorgesehenen Stellen des jeweiligen Arzneitherapieplans dokumentiert (vgl. Kapitel 2.3.1).

Tabelle 2.2: Typisierung der untersuchten Verordnungsrisiken (GFR: glomeruläre Filtrationsrate).

Art des Verordnungsrisikos	Erläuterung
Dosierungsbedingtes Risiko	a) Überschreitung der jeweils (z.B. körpergewichtsabhängig) zulässigen Einzel- und/oder Tagesdosis b) Keine oder unzulängliche Umsetzung der bei einer GFR < 60 ml/min abgestuft vorgeschriebenen Dosierungsanpassungen von Arzneistoffen mit nierenfunktionsabhängiger Pharmakokinetik bzw. -dynamik (ggf. auch unter Berücksichtigung der Dialysierbarkeit) c) Unterschreitung einer medizinisch notwendigen Applikationsfrequenz ¹⁵
Relevantes Interaktionspotential	Wechselseitige, teils dosierungsabhängige Beeinflussbarkeit der Pharmakokinetik bzw. -dynamik von mindestens zwei kombinierten Arzneimitteln im Sinne einer potentiell gefährlichen quantitativen oder qualitativen Veränderung des Profils von Haupt- und/oder Nebenwirkungen, die durch klinische Überwachung (z.B. Laboruntersuchung, Blutdruckmessung, etc.) oder ausgleichende Komedikation nicht angemessen kontrolliert ist.
Absolut kontraindizierte Verordnung	Verordnung eines Arzneimittels bei Vorliegen mindestens eines Patientenfaktors (z.B. Komorbidität, Schwangerschaft, sonstige physiologische Konstellation), der eine Anwendung trotz hinreichend gegebenen Behandlungsgrundes ¹⁶ verbietet.
Fehlende Verordnung bei zwingender Indikation	Unbegründetes Unterlassen einer Arzneimittelverordnung trotz diesbezüglich (fort)bestehenden Behandlungsbedarfs ¹⁶ (z.B. schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankung), insoweit dies in Abwesenheit anwendungsbeschränkender Umstände eine Abweichung von anerkannten Therapierichtlinien darstellt.
Verordnung ohne (fort)bestehende Indikation	Verordnung eines Arzneimittels, für das zum gegebenen Zeitpunkt kein (hinreichender) Anwendungsgrund ¹⁶ (mehr) vorliegt (z.B. unkritische Fortführung einer nur vorübergehend angezeigten Medikation).
Für das Behandlungsziel ungeeignete Verordnung	Auswahl eines Arzneimittels, das aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften mindestens eines enthaltenen Wirkstoffes für das Erreichen des angestrebten Behandlungsziels nicht geeignet ist (z.B. Antibiotikum mit unpassendem Wirk- bzw. Resistenzspektrum).
Potentiell altersinadäquate Medikation (bei Patientenalter ≥ 65 Jahre)	Verordnung eines Arzneimittels, das gemäß den wirkstoffbezogenen und teilweise dosisabhängigen bzw. indikationsspezifischen Einstufungen der für Deutschland konsentierten Priscus-Liste [Holt et al., 2010] in der vorgesehenen Anwendungsform ohne empfohlene Vorsichts- und Kontrollmaßnahmen generell oder bei bestimmten Begleitzuständen (z.B. motorisch-funktionelle oder kognitive Defizite) angesichts pharmakokinetischer bzw. -dynamischer Besonderheiten mit Risikopotential in fortgeschrittenem Lebensalter möglichst vermieden werden sollte.
Redundante Mehrfachverordnung	Unzweckmäßige Verordnung von mindestens zwei wirkstoff- oder wirkungsanalogen Arzneimitteln in regelhaft kombinierter Anwendung (z.B. unbemerkte Dopplung von Originalpräparat und Generikum).
Unangemessene Tablettenteilung	Verordnung einer festen Arzneiform in Einzeldosen, die eine unzulässige Teilung erfordert mit negativen Folgen wie z.B. Dosierungsungenauigkeit oder Zerstörung der Galenik (verändertes Freisetzungsverhalten, eingeschränkte Stabilität, etc.).

¹⁵ Dieser Risikobeurteilung liegt die Annahme zugrunde, dass bei ausreichendem therapeutischen Effekt zwar eine Reduktion der Einzel- bzw. Tagesdosis auf weniger als die üblicherweise empfohlene Untergrenze sinnvoll sein kann, um unnötige Substanzbelastungen zu vermeiden, die dabei insgesamt gegebene Menge aber dennoch auf die meist pharmakokinetisch begründeten Intervalle zu verteilen ist, sofern sich dies gale-nisch umsetzen lässt.

¹⁶ Ein solcher Behandlungs-/Anwendungsgrund/-bedarf kann auch durch klinisch anerkannte *Off-Label*-Kriterien gegeben sowie kurativer, palliativer, präventiv-prophylaktischer oder diagnostischer Natur sein und z.B. auch in einer Arzneimitteltherapie bestehen, die ihrerseits eine Komedikation erfordert.

Weiterhin wurde für jeden Studienteilnehmer die Summe der Abweichungen in Zusammenstellung und Anwendungsmodus von Haus- und Entlassungsmedikation erfasst. Gezählt wurden dabei vorübergehende oder dauerhafte An- und Absetzungen (inklusive Pausierungen), Änderungen von Dosis bzw. Frequenz einschließlich Umwandlungen zwischen Regel- und Bedarfsmedikation sowie indikationsgleiche Arzneimittelsubstitutionen im Sinne eines Wechsels von Wirkstoff und/oder Applikationsweg. Ein wirkstoffidentischer Austausch von Fertigarzneimitteln einschließlich ggf. differierender Arzneiformen und/oder -stärken bei konstantem Dosierungsschema sowie eine analoge Überführung von Kombinations- in Einzelpräparate oder umgekehrt wurden nur dann berücksichtigt, wenn sich hieraus Divergenzen bezüglich notwendiger Tablettenteilungen ergaben.

Zudem wurde für jeden Patienten bestimmt, wie viele Verordnungsrisiken zwischen den beiden Messpunkten fortbestanden sowie (in Folge von Medikationsumstellungen) wegfielen und hinzukamen.

Schließlich wurde ausgewertet, inwieweit Diskrepanzen zwischen ambulanter Vor- und Entlassungsmedikation sowie fortbestehende und hinzugekommene Verordnungsrisiken im stationsärztlichen Abschlussbericht aufgeführt und begründet waren.

2.5 Statistische Auswertung

Die Untersuchungsergebnisse wurden quantitativ in Microsoft® Excel® 2010-Tabellen festgehalten und für die statistischen Auswertungen in IBM® SPSS® Statistics (Version 20.0.0) übertragen.

Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte je nach Fragestellung und Datenstruktur in Form von absoluten bzw. relativen Häufigkeiten und ggf. deren Summen sowie durch Spannweiten (Minimal- und Maximalwerte), Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Interquartilsabstände (Bereiche zwischen den 25. und 75. Perzentilen).

Die Berechnung von 95%-Konfidenzintervallen für Anteile erfolgte jeweils unter Annahme einer Binomialverteilung nach Clopper-Pearson. Die Geschlechterverteilung des Studienkollektivs wurde zudem auf Übereinstimmung zwischen beobachteter und hypothetischer Binärwahrscheinlichkeit getestet.

Für Prä-Post-Vergleiche (Krankenhausaufnahme versus -entlassung) von Patientencharakteristika und Arzneitherapierisiken kamen nach Maßgabe des jeweiligen Skalenniveaus die folgenden zweiseitigen Ungleichheitstests für verbundene bzw. gepaarte Versuchsreihen zur Anwendung: McNemar-Test für dichotome Variablen, Rand-Homogenitätstest für multinomiale Merkmale und Wilcoxon-Rangsummen- bzw. Vorzeichenrangtest für metrische Zielgrößen, für die eine Normalverteilung – je nach Stichprobenumfang mittels Kolmogorov-Smirnov- oder Shapiro-Wilk-Test – nicht hinreichend nachgewiesen werden konnte.

Zur Identifikation von Risikofaktoren für das Vorliegen potentiell inadäquater Arzneimittelverordnungen bei Beginn und Ende des stationären Aufenthaltes wurden jeweils binär logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Demnach besaß die abhängige Variable (Regressand) stets die beiden Ausprägungen An- oder Abwesenheit mindestens eines Verordnungsrisikos. Als unabhängige (Ko-)Variablen (Regressoren) fungierten für beide Settings gleichermaßen das Geschlecht mit Frauen als Referenzkategorie sowie für Krankenhausaufnahme und -entlassung differierend das Alter in Jahren, die glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m^2 und die Verordnungszahl. Für die Krankenhausesentlassung wurden zusätzlich die Verweildauer in Tagen sowie der stationäre Fachbereich mit Differenzierung zwischen chirurgischer und konservativer (Referenz) Ausrichtung berücksichtigt. Um Scheinassoziationen auszuschließen, wurden für beide Untersuchungen sämtliche Einflussgrößen nach univariater Testung zusätzlich in ein multivariates Modell eingeschlossen. So ließen sich entsprechend adjustierte Quotenverhältnisse samt 95%-Konfidenzintervallen und Irrtumswahrscheinlichkeiten als isolierte Maßzahlen für die inkrementelle Stärke der einzelnen prädisponierenden Effekte ermitteln.

Für alle eingesetzten statistischen Verfahren wurde das Signifikanzniveau grundsätzlich auf $\alpha = 0,05$ bzw. 5% festgelegt.

3 Ergebnisse

Von 200 rekrutierten Patienten fanden 187 (93,5%) Eingang in die Auswertung, während die übrigen 13 (6,5%) aus unterschiedlichen Gründen nicht berücksichtigt werden konnten (vgl. Abbildung 3.1). So wurde eine Patientin von der Studie ausgeschlossen, nachdem sie ihre zuvor schriftlich erteilte Einwilligung zur Teilnahme wieder zurückgezogen hatte. Weiterhin verstarb ein Patient noch während des stationären Aufenthaltes 79-jährig an einem Low-Output-Syndrom im Rahmen eines kardiogenen Schocks nach transfemoralem Aortenklappenersatz. In der Mehrheit der Fälle ($n = 11$) entsprechend 5,6% der entlassenen Studienpatienten ($n = 198$) war der Ausschluss jedoch darauf zurückzuführen, dass zum Zeitpunkt der Datenauswertung kein Arztbrief vorlag und insofern eine Empfehlung zur poststationären Arzneitherapiefortführung nicht verfügbar war. Hierbei betrug der zeitliche Abstand zwischen Entlassung der einzelnen, durchweg nephrologischen Patienten und letztem vergeblichem Versuch des Datenabrufs zwischen 64 und 116 Tagen.

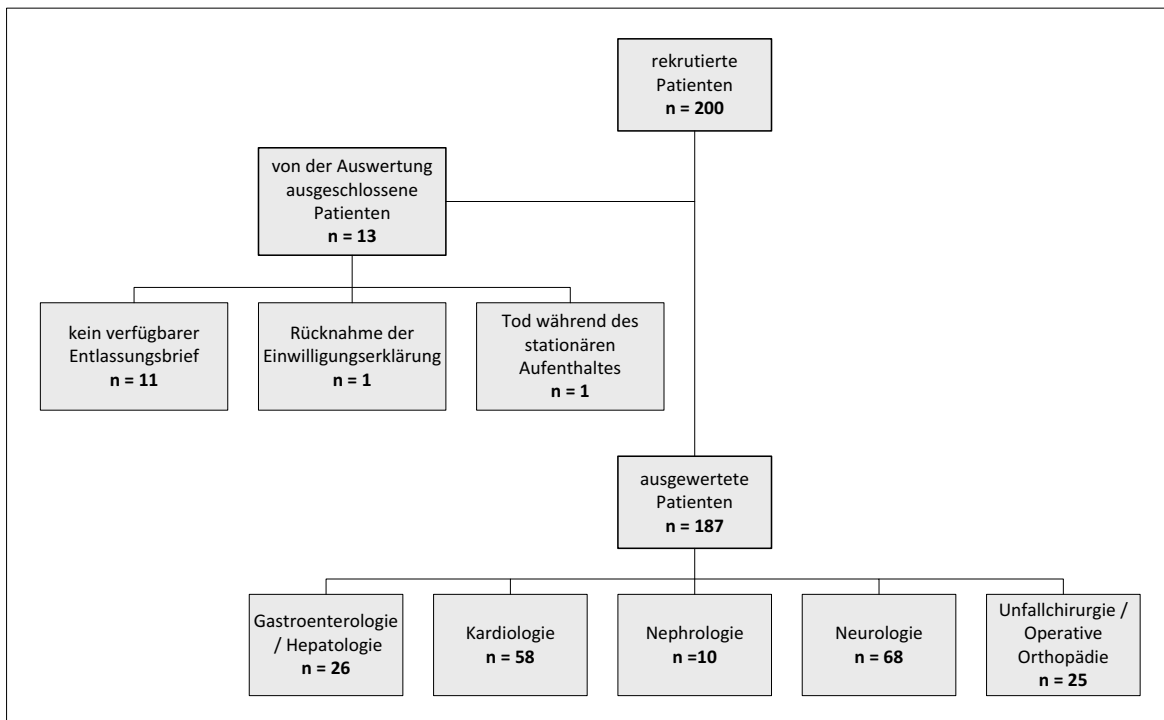


Abb. 3.1: Ergebnis der Patientenrekrutierung.

In Abbildung 3.1 (siehe oben) ist ebenfalls ersichtlich, wie sich die ausgewerteten Patienten auf die untersuchungsbeteiligten konservativen ($n = 162$) und chirurgischen ($n = 25$) Fachbereiche verteilen.

3.1 Patientencharakteristika

Wie Abbildung 3.2 entnommen werden kann, erweist sich die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv als ausgeglichen. 89 Frauen stehen 98 Männern gegenüber, wobei keines der beiden Geschlechter überzufällig häufiger vertreten ist als das jeweils andere ($p = 0,559$).

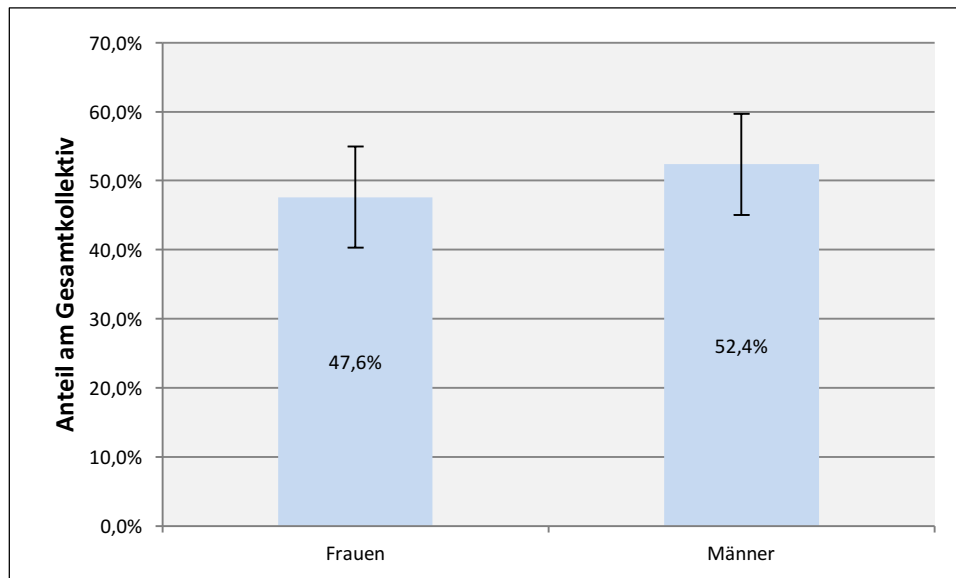


Abb. 3.2: Prozentuale Geschlechterverteilung (Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervalle).

Tabelle 3.1 zeigt jeweils für Beginn und Ende des Klinikaufenthaltes eine Klassifizierung des Patientenkollektivs nach Maßgabe der glomerulären Filtrationsrate als Ausdruck der Nierenfunktion. Unter Anderem ist ersichtlich, dass zu beiden Zeitpunkten jeweils etwa zwei Fünftel der Patienten eine glomeruläre Filtrationsrate unterhalb der medikationsrelevanten Grenze von 60 ml/min/1,73m² aufweisen. Derweil ist das jeweilige Restkollektiv mehrheitlich immerhin von einer renalen Insuffizienz milder Ausprägung betroffen, sodass jeweils nur etwa jeder zehnte Studienteilnehmer über eine normale Nierenfunktion verfügt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Krankenhausaufnahme und -entlassung besteht weder bei Vergleich der glomerulären Filtrationsraten selbst ($p = 0,554$), noch hinsichtlich der Verteilung der Patienten auf die entsprechend abgeleiteten Stadien der Nierenfunktionseinschränkung ($p = 0,622$).

Tabelle 3.1: Klassifizierung der Patienten nach Maßgabe ihrer glomerulären Filtrationsrate (GFR) entsprechend ICD-10-GM 2013 (N18.1-N18.5) bei Krankenhausaufnahme und -entlassung.

Nierenfunktionsstatus (GFR [ml/min/1,73 m ²])	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Absolute Häufigkeits- summe	Relative Häufigkeits- summe
Krankenhausaufnahme				
Terminales Organversagen (<15)	5	2,7%	5	2,7%
Schwere Einschränkung (15-29)	8	4,3%	13	7,0%
Moderate Einschränkung (30-59)	58	31,0%	71	38,0%
Milde Einschränkung (60-89)	98	52,4%	169	90,4%
Normalfunktion (≥ 90)	18	9,6%	187	100,0%
Krankenhausentlassung				
Terminales Organversagen (<15)	5	2,7%	5	2,7%
Schwere Einschränkung (15-29)	7	3,7%	12	6,4%
Moderate Einschränkung (30-59)	67	35,8%	79	42,2%
Milde Einschränkung (60-89)	86	46,0%	165	88,2%
Normalfunktion (≥ 90)	22	11,8%	187	100,0%

Tabelle 3.2 fasst die übrigen Patientencharakteristika zusammen, die im Folgenden weitergehend erläutert werden.

Tabelle 3.2: Synopse weiterer Patientencharakteristika (IQR: Interquartilbereich; SD: Standardabweichung).

Patientencharakteristikum	Mittelwert (± SD)	Median (IQR)	Spannweite
Alter (Jahre)			
- Krankenhausaufnahme	57,5 (± 16,0)	59 (47-71)	19-89
- Krankenhausentlassung	57,6 (± 16,0)		19-90
Stationäre Verweildauer (Tage)	6,8 (± 6,6)	5 (3-7)	1-46
Verordnungszahl			
- Krankenhausaufnahme	6 (± 4)	6 (3-8)	1-19
- Krankenhausentlassung	7 (± 4)	6 (4-9)	0-16

Im Mittel befinden sich die Patienten am Ende des sechzigsten Lebensjahrzehnts. 69 Patienten, d.h. mehr als ein Drittel (36,9%), haben das 65. Lebensjahr überschritten. Bei zwei der Patienten liegt der Geburtstag im Zeitraum ihres stationären Aufenthaltes, wodurch sich auch die nur uner-

heblich abweichenden Durchschnitts- sowie Maximalwerte zu Beginn und Ende der Krankenhausbehandlung erklären lassen.

Im Hinblick auf die stationäre Verweildauer der Patienten fällt vor allem der obere Extremwert auf, der als Ausreißer fünfzehn Tage oberhalb der nächst kleineren Messung liegt. Bei dem zugehörigen Fall handelt es sich um einen 72-jährigen Patienten mit differentialdiagnostisch umfangreich abzuklärender Anämie und Fatigue bei bekannter koronarer 3-Gefäß-Erkrankung und Zustand nach Koronararterien-Bypass (2010).

Die ambulante Vormedikation des einzelnen Patienten setzt sich aus bis zu 19 Verordnungen zusammen, wohingegen die Therapieempfehlung bei Krankenhausentlassung im Maximum 16 Arzneimittel umfasst. Gleichwohl erhalten die Patienten nach dem stationärem Aufenthalt insgesamt mehr Arzneimittel als davor (1240 versus 1153; $p = 0,002$). Diese Tendenz findet bei Betrachtung der patientenindividuellen Verordnungsentwicklung beispielsweise auch darin Bestätigung, dass zwischen den beiden Messpunkten die maximale Zunahme der Verordnungszahl ($|\Delta| = 8$) größer ist als der Betrag ihrer maximalen Abnahme ($|\Delta| = 7$). Bei nahezu der Hälfte aller Patienten steigt die Anzahl der jeweils verordneten Arzneimittel im Zuge der Klinikbehandlung an, in circa jedem dritten Fall geht sie zurück und bei fast einem Fünftel bleibt sie konstant (siehe Abbildung 3.3).

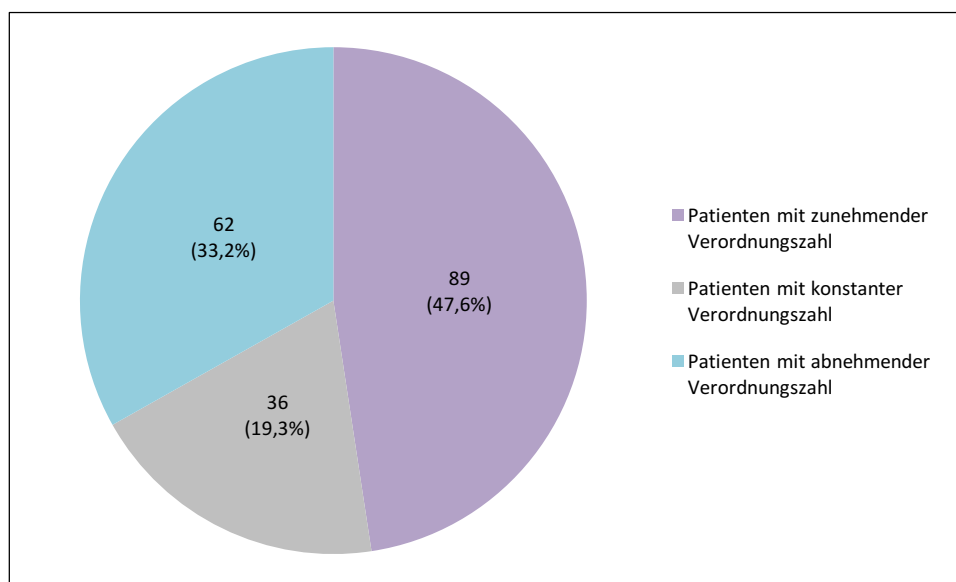


Abb. 3.3: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Maßgabe der individuellen Verordnungszahlentwicklung zwischen Krankenhausaufnahme und -entlassung.

Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien wird allen ausgewerteten Patienten prästationär mindestens ein Arzneimittel regelmäßig verordnet. Bis zur Krankenhausentlassung sinkt ihre Zahl statistisch signifikant auf 181 (96,8%), sodass 6 Patienten (3,2%) den stationären Bereich gänzlich ohne

medikamentöse Verordnung verlassen. Demgegenüber kommt es im Zuge der Krankenhausbehandlung jedoch zu einem überzufälligen Anstieg der Patienten mit jeweils mehr als fünf Verordnungen. Sind demnach vor dem Klinikaufenthalt bereits mehr als die Hälfte (52,9%) von Poly-medikation betroffen, nimmt ihr Anteil bis zur Krankenhausentlassung noch auf etwa drei Fünftel (59,9%) zu (vgl. Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Patientenhäufigkeiten in distinkten Verordnungszahlbereichen bei Krankenhausaufnahme versus -entlassung.

Anzahl Verordnungen pro Patient	Häufigkeit bei Aufnahme	Häufigkeit bei Entlassung	p-Wert
0	0	6	0,031
≥ 1	187	181	
≥ 2	166	170	0,481
> 5	99	112	0,043

3.2 Potentiell vermeidbare verordnungsbedingte Risiken der ambulanten Vormedikation

Bei Krankenhausaufnahme sind mehr als drei Fünftel (63,1%) der Patienten von insgesamt 300 Verordnungsrisiken betroffen. In wiederum gut drei von fünf (62,7%) dieser Fälle besteht jeweils mehr als ein Risiko gleichzeitig (vgl. Abbildung 3.4). Es ergibt sich eine Detektionsrate von 160 verordnungsbedingten Risiken je 100 Aufnahmen.

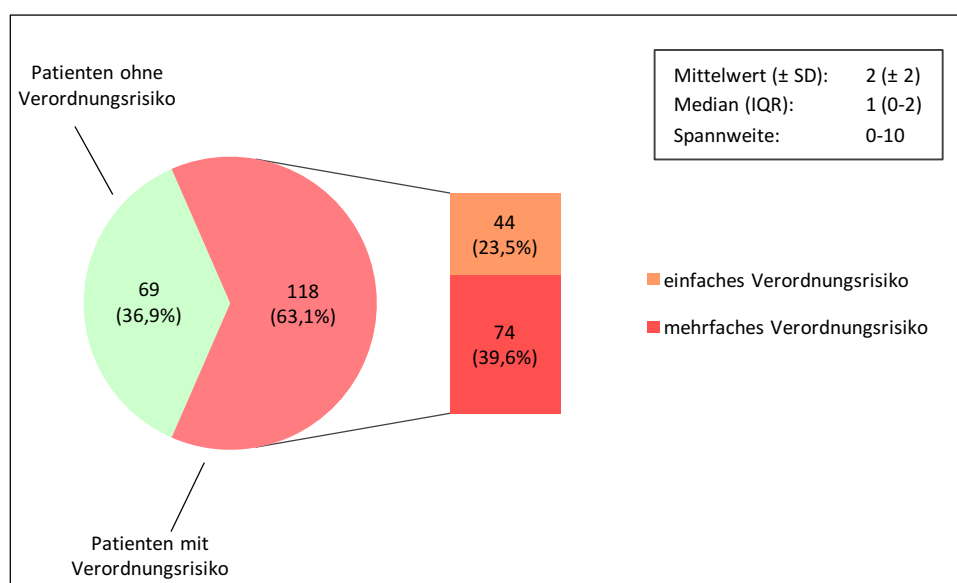


Abb. 3.4: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Maßgabe ihrer verordnungsbedingten Risikobelastung bei Krankenhausaufnahme.

Von allen zu diesem Zeitpunkt bestehenden Verordnungen lassen sich 272, also nahezu ein Viertel (23,6%), als potentiell inadäquat einstufen. Der einzelne Patient ist hierbei bis zu 10 Verordnungsrisiken bzw. potentiell inadäquat erfolgten Verordnungen ausgesetzt. Demgegenüber werden im Maximum 3 Verordnungen pro Patient potentiell inadäquat unterlassen, sind also trotz vorliegender Indikation und ohne erkennbaren Grund nicht Teil der ambulanten Vormedikation.

Tabelle 3.4 führt die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen verordnungsbezogenen Risikoarten sowie deren kumulierten Summen auf, Abbildung 3.5 zeigt die Anzahl der jeweils betroffenen Patienten. Fast neun von zehn potentiell vermeidbaren Risiken sind auf das Erfolgen (n = 268; 89,3%), also nur etwa jedes zehnte auf das Unterlassen einer Verordnung zurückzuführen. Gleichsam betreffen potentiell inadäquat erfolgte Verordnungen circa viermal so viele Patienten (n = 112) wie potentiell inadäquat unterlassene Verordnungen.

Tabelle 3.4: Absolute und relative Häufigkeiten der einzelnen Risikoarten bei Krankenhausaufnahme in absteigender (kumulativer) Reihung.

Art des Verordnungsrisikos	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Absolute Häufigkeitssumme	Relative Häufigkeitssumme
Dosierungsbedingtes Risiko	70	23,3%	70	23,3%
Arzneimittelkombination mit relevantem Interaktionspotential	56	18,7%	126	42,0%
Absolut kontraindizierte Verordnung	51	17,0%	177	59,0%
Fehlende Verordnung bei zwingender Indikation	32	10,7%	209	69,7%
Verordnung ohne (fort)bestehende Indikation	28	9,3%	237	79,0%
Für das Behandlungsziel ungeeignete Verordnung	26	8,7%	263	87,7%
Unangemessene Tablettenteilung	14	4,7%	277	92,4%
Redundante Mehrfachverordnung	13	4,3%	290	96,7%
Potentiell altersinadäquate Verordnung	10	3,3%	300	100,0%

Als die drei häufigsten verordnungsbedingten Ausprägungen potentiell vermeidbarer Defizite der Arzneimitteltherapiesicherheit erweisen sich unangemessene Dosierungen, klinisch relevante Interaktionen und absolut kontraindizierte Verordnungen. Zusammen machen sie nahezu drei

Fünftel des Gesamtrisikos aus. Sogar etwa zwei Drittel (66,0%) beträgt ihr gemeinsamer Anteil an den Risiken, die sich in potentiell inadäquatem Erfolgen von Verordnungen manifestieren. Circa ein Viertel der Verordnungsrisiken ist allein in unzuweckmäßigen Dosierungen begründet. Folgerichtig sind dieser Risikoart im Verhältnis auch die meisten Patienten ausgesetzt.

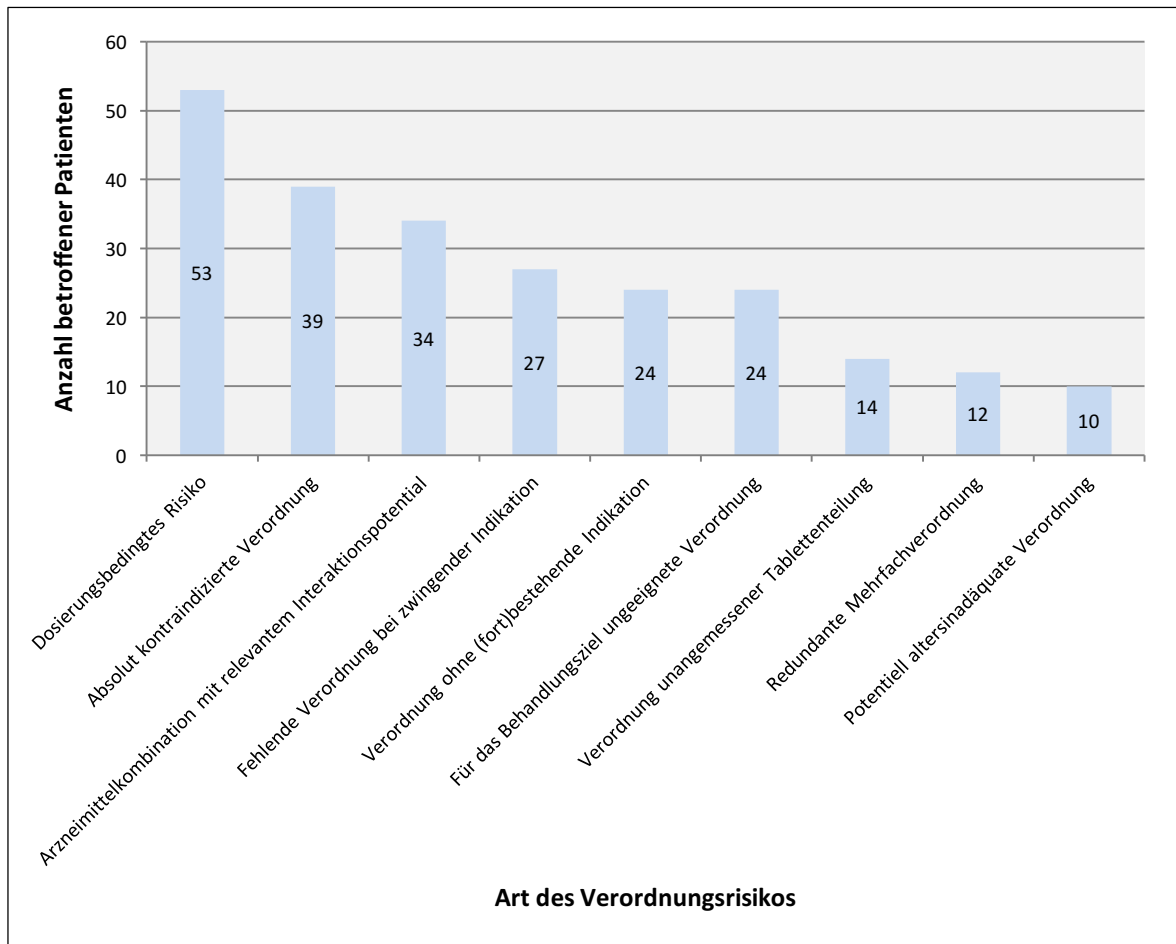


Abb. 3.5: Anzahl der von einzelnen Risikoarten jeweils betroffenen Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme.

Die große Mehrheit (85,7%) dieser dosierungsbedingten Risiken stellen Überdosierungen dar, die mithin für jedes fünfte Verordnungsrisiko verantwortlich sind (vgl. Tabelle 3.5). Immerhin gut ein Viertel (27,1%) aller Dosierungsrisiken bzw. fast jede dritte zu hohe Dosierung (31,7%) erwächst allein aus unzureichender Berücksichtigung renaler Funktionsstörungen. Bei gesonderter Betrachtung des Teilkollektivs mit medikationsrelevanter Nierenfunktionseinschränkung ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sind auf diesbezüglich inadäquate Anpassungen gar über zwei Fünftel (44,2%) aller dosierungsbezogenen Risiken und mehr als jede zweite Überdosierung (51,4%) zurückzuführen. Dementsprechend ist jeder vierte bis fünfte (22,5%) derart niereninsuffiziente Patient mindestens einem Arzneimittel ausgesetzt, dessen Dosierung nicht angemessen an das renale Funktionsdefizit angepasst ist. Immerhin jedes siebte (14,3%) dosisabhängige Risiko äußert sich in der

Unterschreitung einer pharmakologisch mindestens gebotenen Applikationsfrequenz. Diese Risikoart weist die gleiche verhältnismäßig geringe Prävalenz auf wie potentiell altersinadäquate Verordnungen. Dennoch betreffen letztere bei Krankenhausaufnahme immerhin jeden siebten Patienten (14,5%), der aufgrund fortgeschrittenen Lebensalters (≥ 65 Jahre) diesbezüglich vulnerabel ist.

Tabelle 3.5: Prävalenz dosierungsbedingter Risiken bei Krankenhausaufnahme.

Dosierungsbedingtes Risiko	Häufigkeit	Anzahl betroffener Patienten
Zu hohe Einzel-/Tagesdosis (nierenfunktionsunabhängig)	41	37
Inadäquate Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	19	16
	60	48
Zu niedrige Frequenz	10	10
Gesamt	70	53

Tabelle 3.6 fasst die Ergebnisse binär logistischer Regressionsanalysen zusammen mit dem Ziel, demographische bzw. klinische Patientenfaktoren zu identifizieren, die verordnungsbedingte Risiken der ambulanten Vormedikation begünstigen.

Tabelle 3.6: Einfluss ausgewählter Patienten-/Behandlungsfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Verordnungsrisiken bei Krankenhausaufnahme (CI: Konfidenzintervall).

Einflussvariable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Quotenverhältnis (95% CI)	p-Wert	Quotenverhältnis (95% CI)	p-Wert
Geschlecht				
- Männlich	1,220 (0,673-2,212)	0,512	0,964 (0,458-2,028)	0,923
- Weiblich (Referenz)	—	—	—	—
Alter (Jahre) bei Aufnahme	1,034 (1,014-1,055)	0,001	1,007 (0,982-1,034)	0,577
GFR (ml/min/1,73 m ²) bei Aufnahme	0,957 (0,940-0,975)	< 0,001	0,983 (0,962-1,004)	0,106
Verordnungszahl bei Aufnahme	1,567 (1,364-1,800)	< 0,001	1,476 (1,273-1,712)	< 0,001

Während das Geschlecht offenbar keine Bedeutung für das Auftreten prästationärer Verordnungsrisiken besitzt, zeigen das Lebensalter, die Nierenfunktion und die Verordnungszahl in univariaten Modellen jeweils eine statistisch signifikante Auswirkung auf die Risikowahrscheinlich-

keit. Hierbei lässt sich aus dem inversen und somit protektiven Effekt (Quotenverhältnis < 1) einer zunehmenden glomerulären Filtrationsrate im Umkehrschluss ein prädisponierender Einfluss von Nierenfunktionseinschränkungen ableiten. Bei multivariater Analyse verbleibt hingegen allein die Anzahl der Verordnungen als unabhängiger Risikofaktor. So erhöht sich mit jedem verordneten Arzneimittel der ambulanten Vormedikation die patientenindividuelle Risikowahrscheinlichkeit im Mittel um 47,6%.

3.3 Verordnungsbedingte Risikoentwicklung und Therapieänderungen im Krankenhaus

Nur etwa jedem neunzehnten Patienten (5,3%) wird bei Krankenhausaustritt das gleiche Medikationsregime verordnet wie noch vor dem stationären Aufenthalt. Im Umkehrschluss ist die große Mehrheit der Patienten ($n = 177$; 94,7%) jeweils mindestens einer Abweichung zwischen ambulanter Vor- und Entlassungsmedikation ausgesetzt. In der Summe kommt es so zu insgesamt 862 sektorenübergreifenden Änderungen der Arzneimitteltherapie, die gleichsam mit einer Frequenz von 461 je 100 Hospitalisierungen zu beobachten sind. Bei fast neun von zehn betroffenen Patienten ($n = 158$; 89,3%) treten mehrere (bis zu 14) solcher Therapieumstellungen gleichzeitig auf (vgl. Abbildung 3.6).

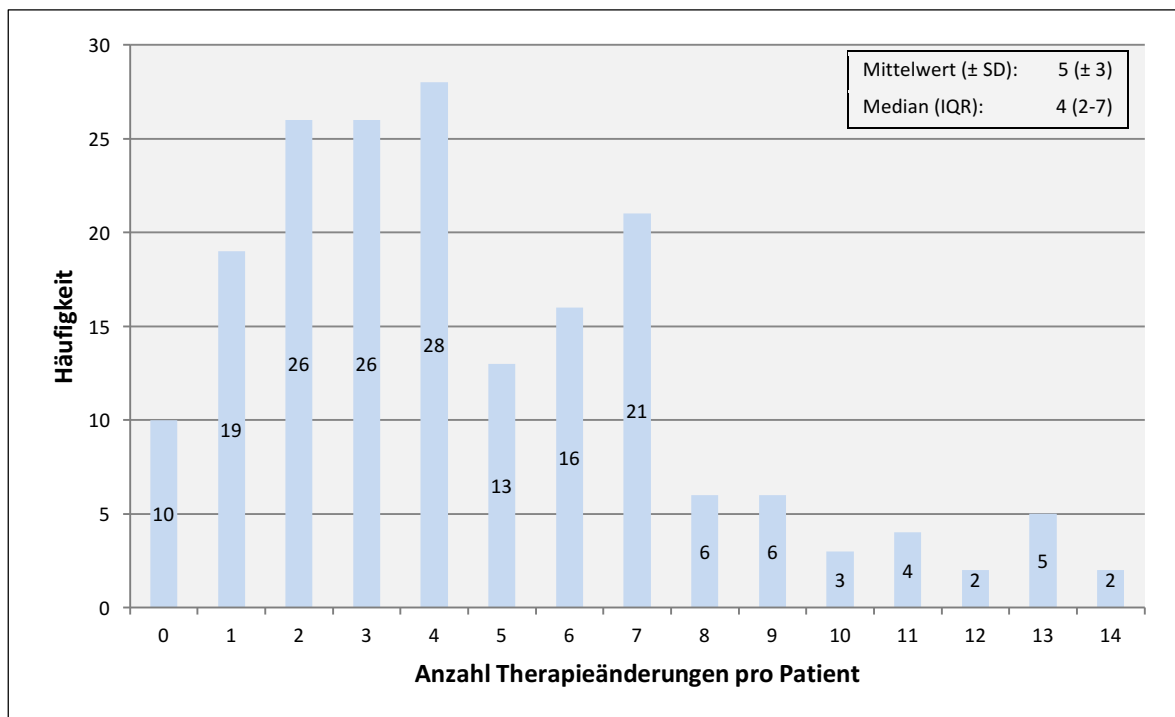


Abb. 3.6: Häufigkeitsverteilung der Patienten im Hinblick auf die jeweilige Anzahl der Abweichungen zwischen prä- und poststationärer Arzneitherapie (IQR: Interquartilbereich; SD: Standardabweichung).

Auch bezüglich der verordnungsbezogenen Risiken kommt es im Verlauf des Klinikaufenthaltes zu Veränderungen, wie in Abbildung 3.7 erkennbar wird.



Abb. 3.7: Verordnungsbezogene Risikoentwicklung zwischen Krankenhausaufnahme und -entlassung.

Demnach treten insgesamt 147 der bei Krankenhausaufnahme vorliegenden Verordnungsrisiken im Rahmen der poststationär fortzuführenden Medikationsregime nicht mehr auf. In etwa gleichem Ausmaß ($n = 153$) bestehen verordnungsbedingte Risiken der ambulanten Vormedikation jedoch noch bei Krankenhausentlassung fort. Darüber hinaus werden diese ergänzt durch insgesamt 170 stationär hinzugekommene Verordnungsrisiken, die ihre weggefallenen Analoga somit in der Summe überkompensieren.

Tabelle 3.7 beschreibt den Zusammenhang zwischen Therapieänderungen und Risikoentwicklung im Krankenhaus. So ist ersichtlich, dass die Behebung wie auch mit nur marginalen Abstrichen die Entstehung der Risiken nahezu ausschließlich auf aktives ärztliches Eingreifen in die Arzneimitteltherapie zurückzuführen sind und nicht etwa vorwiegend mit veränderten patientenphysiologischen Rahmenbedingungen bei gleichbleibender Medikation in Zusammenhang stehen. Dementsprechend bleibt ein leichtes Übergewicht der hinzugekommenen gegenüber den weggefallenen Verordnungsrisiken auch bei Betrachtung nur des jeweils änderungsbedingten Anteils erhalten. Gleichzeitig ist erkennbar, dass immerhin jedes zwölfte stationär entstandene Risiko der Entlassungsmedikation auf eine fehlende Therapieanpassung an Veränderungen des klinischen Patientenzustandes zurückzuführen ist.

Tabelle 3.7: Zusammenhang zwischen Risikoentwicklung und Therapieänderungen (CI: Konfidenzintervall).

Art der Risikodynamik	Summe gesamt	Summe änderungsbedingt	Anteil änderungsbedingt (95% CI)
Wegfallende Verordnungsrisiken	147	144	98,0% (94,2% - 99,6%)
Hinzukommende Verordnungsrisiken	170	156	91,8% (86,6% - 95,4%)

3.4 Potentiell vermeidbare verordnungsbedingte Risiken der Entlassungsmedikation

Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung sind nunmehr nahezu zwei Drittel (65,2%) der Patienten von insgesamt 323 Verordnungsrisiken betroffen. In wiederum fast zwei von drei (63,9%) dieser Fälle liegen jeweils mehrere (bis zu 10) Risiken gleichzeitig vor (vgl. Abbildung 3.8). Die Detektionsrate beläuft sich auf 173 verordnungsbedingte Risiken je 100 Entlassungen.

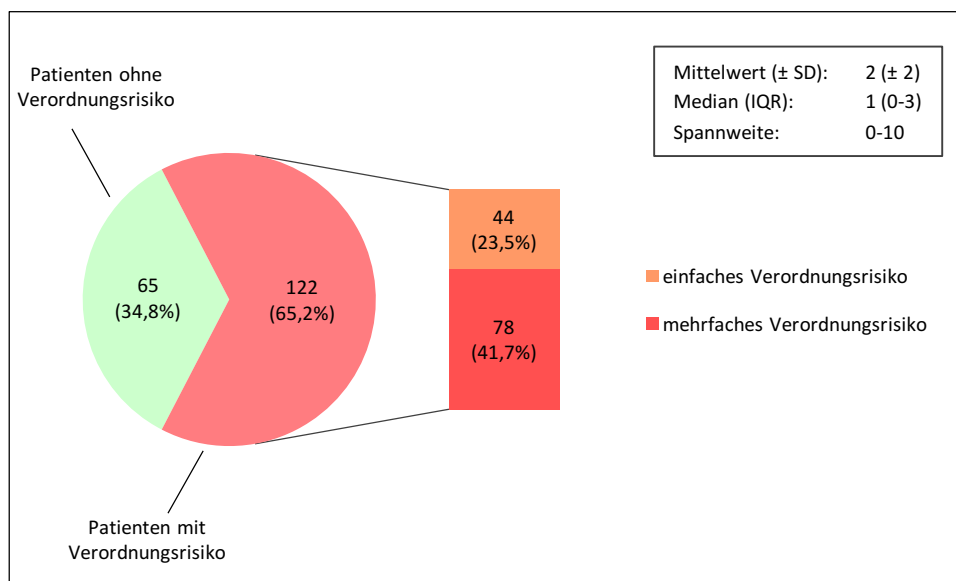


Abb. 3.8: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Maßgabe ihrer verordnungsbedingten Risikobelastung bei Krankenhausentlassung.

Weiterhin lassen sich 281 Verordnungen, also 22,7% der im Arztbrief aufgeführten Arzneimittel, als potentiell inadäquat einstufen. Der einzelne Patient ist dabei im Maximum 7 risikoassoziierten Medikamenten ausgesetzt. Demgegenüber fehlen in der Empfehlung zur poststationären Therapiefortführung pro Patient bis zu 6 Verordnungen trotz (fort)bestehender Indikation, ohne dass hierfür ein Grund angegeben ist.

Tabelle 3.8 führt die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen verordnungsbezogenen Risikoarten sowie deren kumulierten Summen auf, Abbildung 3.9 zeigt die Anzahl der je-

weils betroffenen Patienten. Circa vier von fünf potentiell vermeidbaren Risiken (n = 261; 80,8%) sind (bei insgesamt 107 Patienten) auf das Erfolgen von Verordnungen zurückzuführen und treten somit etwa viermal so häufig auf wie das vermutlich inadäquate Unterlassen von Verordnungen.

Tabelle 3.8: Absolute und relative Häufigkeiten der einzelnen Risikoarten bei Krankenhausentlassung in absteigender (kumulativer) Reihung.

Art des Ordnungsrisikos	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Absolute Häufigkeits-summe	Relative Häufigkeits-summe
Dosierungsbedingtes Risiko	67	20,7%	67	20,7%
Arzneimittelkombination mit relevantem Interaktionspotential	66	20,4%	133	41,2%
Fehlende Verordnung bei zwingender Indikation	62	19,2%	195	60,4%
Absolut kontraindizierte Verordnung	51	15,8%	246	76,2%
Verordnung ohne (fort)bestehende Indikation	28	8,7%	274	84,8%
Für das Behandlungsziel ungeeignete Verordnung	19	5,9%	293	90,7%
Potentiell altersinadäquate Verordnung	15	4,6%	308	95,4%
Unangemessene Tablettenteilung	10	3,1%	318	98,5%
Redundante Mehrfachverordnung	5	1,5%	323	100,0%

Unangemessene Dosierungen, klinisch relevante Interaktionen und fehlende Verordnungen trotz zwingender Indikation bilden jeweils etwa ein Fünftel aller Ordnungsrisiken. Zusammen mit absolut kontraindizierten Verordnungen machen sie in der Summe mehr als drei Viertel des Gesamtrisikos aus. Circa die Hälfte (51,0%) der Risiken, die mit potentiell inadäquat erfolgten Verordnungen einhergehen, besteht zu annähernd gleichen Teilen allein in unzureichenden Dosierungen und klinisch relevanten Wechselwirkungen, die demnach beide jeweils etwa ein Viertel beitragen.

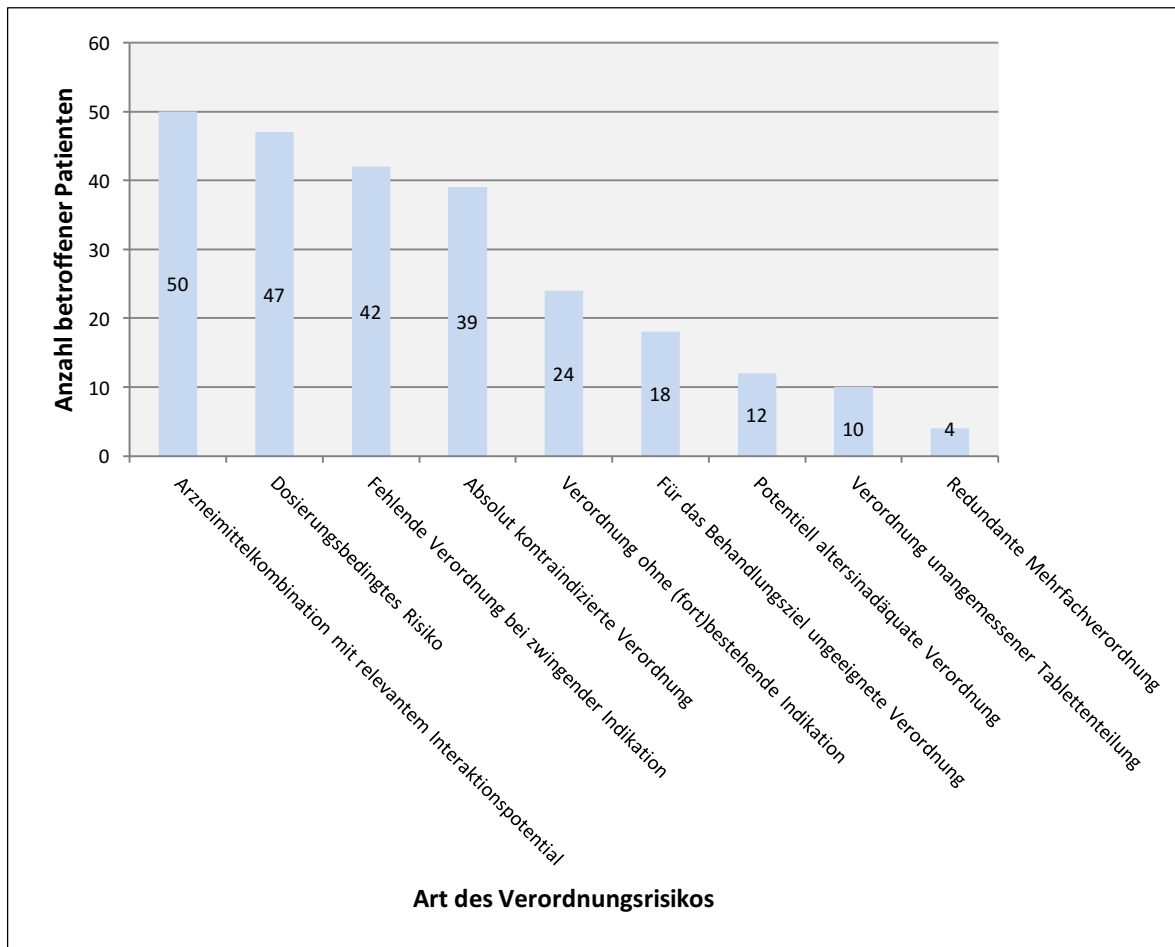


Abb. 3.9: Anzahl der von einzelnen Risikoarten jeweils betroffenen Patienten zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung.

Circa neun von zehn (91,0%) dosisbezogenen Risiken bestehen in Überdosierungen (vgl. Tabelle 3.9). Diese sind demnach für fast ein Fünftel (18,9%) des Gesamtrisikos verantwortlich. Sogar knapp ein Viertel (23,4%) beträgt ihr Anteil an den Risiken, die in potentiell inadäquat erfolgten Verordnungen begründet sind. Überdosierungen betreffen derweil genauso viele Patienten wie das unbegründete Unterlassen von Verordnungen trotz (fort)bestehender Indikation. Etwa jede dritte Fehl- bzw. Überdosierung resultiert aus unzureichender Berücksichtigung renaler Funktionsstörungen. Dieser Anteil steigt indes jeweils auf fast die Hälfte, wenn nur die entsprechenden Risiken von Patienten mit medikationsrelevanter Nierenfunktionseinschränkung ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) zugrunde gelegt werden. Gleichsam ist nach wie vor jeder vierte bis fünfte (22,8%) derart niereninsuffiziente Patient mindestens einem Arzneimittel ausgesetzt, dessen Dosierung nicht angemessen an das renale Funktionsdefizit angepasst ist.

Tabelle 3.9: Prävalenz dosierungsbedingter Risiken bei Krankenhausentlassung.

Dosierungsbedingtes Risiko	Häufigkeit	Anzahl betroffener Patienten
Zu hohe Einzel-/Tagesdosis (nierenfunktionsunabhängig)	40	31
Inadäquate Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion	21	18
	61	42
Zu niedrige Frequenz	6	6
Gesamt	67	47

Weiterhin erhält zum Ende des stationären Aufenthaltes circa jeder sechste (17,4%) Patient fortgeschrittenen Alters (≥ 65 Jahre) mindestens eine Verordnung, die in dieser Lebensphase nach Möglichkeit nicht mehr gegeben werden sollte. Gleichsam sind solche Arzneimittel zu diesem Zeitpunkt für immerhin ein Zehntel (10,2%) des verordnungsbezogenen Gesamtrisikos älterer Patienten verantwortlich. Im Verhältnis entspricht dies sogar jedem achten (12,5%) Risiko, das in dem derart betagten Kollektiv durch potentiell inadäquat erfolgte Verordnungen bedingt ist.

Tabelle 3.10 fasst die Ergebnisse binär logistischer Regressionsanalysen mit dem Ziel zusammen, demographische bzw. klinische Patientenfaktoren zu identifizieren, die für eine potentiell inadäquate Arzneitherapieempfehlung bei Krankenhausentlassung prädisponieren. Anders als bei der ambulanten Vormedikation zeigt nun auch das Geschlecht zusätzlich zu den erneut identifizierten Einflussgrößen Lebensalter, Nierenfunktion und Verordnungszahl bei univariater Modellierung statistisch signifikante Auswirkungen auf das verordnungsbedingte Gefährdungspotential. Die Verweildauer im Krankenhaus besitzt hingegen keine überzufällige Bedeutung für das Auftreten solcher Risiken. Gleichsam nähert sich im Rahmen der multivariaten Analyse die Tendenz, dass Männer für stationsärztlich verantwortete Defizite der Verordnungssicherheit etwa doppelt so anfällig sind wie Frauen, dem prädefinierten Signifikanzniveau lediglich an. Demgegenüber erweisen sich allein die Behandlung im chirurgischen Fachbereich und – wie schon prästationär – die Anzahl der Verordnungen als unabhängige Risikofaktoren. Zum Abschluss des Klinikaufenthaltes steigt somit das verordnungsbedingte Gefährdungspotential mit jedem Arzneimittel um 52,4% an, und zudem sind chirurgische gegenüber konservativ therapierten Patienten einer circa vervierfachen Wahrscheinlichkeit für potentiell inadäquate Medikationsempfehlungen ausgesetzt.

Tabelle 3.10: Einfluss ausgewählter Patienten-/Behandlungsfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Verordnungsrisiken bei Krankenhausentlassung (CI: Konfidenzintervall).

Einflussvariable	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	Quotenverhältnis (95% CI)	p-Wert	Quotenverhältnis (95% CI)	p-Wert
Geschlecht				
- Männlich	1,959 (1,064-3,608)	0,031	2,115 (0,970-4,611)	0,060
- Weiblich (Referenz)	–	–	–	–
Alter (Jahre) bei Entlassung	1,043 (1,022-1,064)	< 0,001	1,017 (0,988-1,047)	0,258
GFR (ml/min/1,73 m ²) bei Entlassung	0,973 (0,958-0,988)	0,001	1,000 (0,978-1,023)	0,988
Verordnungszahl bei Entlassung	1,551 (1,355-1,777)	< 0,001	1,524 (1,297-1,790)	< 0,001
Stationäre Verweildauer (Tage)	1,044 (0,988-1,104)	0,122	0,980 (0,902-1,064)	0,631
Stationärer Fachbereich				
- Chirurgisch	2,353 (0,840-6,594)	0,104	4,069 (1,126-14,703)	0,032
- Konservativ (Referenz)	–	–	–	–

3.5 Vergleich verordnungsbedingter Arzneitherapierisiken bei Krankenhausaufnahme und -entlassung

Tabelle 3.11 gibt einen Überblick der sektorenübergreifenden Risikobilanz auf Patientenebene. Demnach sind gut drei Viertel (75,9%) der Patienten bei Krankenhausaufnahme und/oder -entlassung einer potentiell inadäquaten Arzneimitteltherapie ausgesetzt. Im Umkehrschluss ist nicht einmal jeder vierte Patient an beiden Sektorenübergängen frei von Verordnungsrisiken. Fast ein Drittel aller Patienten muss infolge des stationären Aufenthaltes einen Zuwachs verordnungsbedingter Risiken in Kauf nehmen. Dieser Anteil entspricht wiederum knapp der Hälfte (47,5%) der bei Klinikaustritt risikoexponierten Patienten. Derweil ist fast jeder fünfte (19,7%) Patient mit potentiell inadäquater Entlassungsmedikation vor der Hospitalisierung noch gänzlich frei von verordnungsbezogenen Risiken. Mehr als jeder dritte (34,8%) Patient ohne prästationäres Verordnungsrisiko sieht sich also zum Ende des Krankenhausaufenthaltes mit risikoinduzierender Arzneimitteltherapie konfrontiert. Dieses Schicksal erleidet demnach immerhin jeder achte Patient des Gesamtkollektivs. Demgegenüber kommt es nur bei etwa zwei Fünfteln (41,5%) der bereits prästationär betroffenen Patienten bis zum Ende des Klinikaufenthaltes zu einer numerischen

Verringerung der Risikobelastung, welche wiederum nur in zwei von fünf (40,8%) Fällen vollständig erfolgt. Somit ist also nur circa jeder sechste (16,9%) Patient, der mit Verordnungsrisiken aufgenommen wird, bei Krankenhausentlassung risikofrei.

Tabelle 3.11: Absolute und relative Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Maßgabe ihrer sektorenübergreifenden Risikobilanz.

Patientenbezogene Risikobilanz (Aufnahme ↔ Entlassung)	Anzahl	Anteil
Patienten mit numerischer Risikoverringerung	49	26,2%
- Ohne fortbestehende Verordnungsrisiken	20	10,7%
- Mit fortbestehenden Verordnungsrisiken	29	15,5%
Patienten mit konstanter Risikozahl	35	18,7%
- Identische Risikozusammensetzung	21	11,2%
- Abweichende Risikozusammensetzung	14	7,5%
Patienten mit numerischem Risikozuwachs	58	31,0%
- Ohne vorbestehende Verordnungsrisiken	24	12,8%
- Mit vorbestehenden Verordnungsrisiken	34	18,2%
Patienten ohne peristationäres Verordnungsrisiko	45	24,1%
Gesamt	187	100,0%

Bei Krankenhausentlassung liegen je 100 Patienten 12 Verordnungsrisiken mehr vor als noch zu Beginn des stationären Aufenthaltes. Gleichsam steigt der Anteil betroffener Patienten bis zum Ende des Klinikaufenthaltes um etwa 2 Prozentpunkte an, wobei es sich ausschließlich um einen Zuwachs von Fällen mit multipler Risikobelastung handelt (vgl. Abbildung 3.4 und 3.8). Wie Tabelle 3.12 zu entnehmen ist, sind diese Unterschiede bezüglich des verordnungsbedingten Gesamtrisikos jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 3.12: Vergleich des verordnungsbedingten Gesamtrisikos bei Krankenhausaufnahme und -entlassung (IQR: Interquartilbereich).

Parameter	Wert bei Aufnahme	Wert bei Entlassung	p-Wert
Median (IQR) der Verordnungsrisiken pro Patient	1 (0-2)	1 (0-3)	0,135
Anzahl der Patienten mit Verordnungsrisiko	118	122	0,651
- einfaches Risiko	44	44	0,454
- mehrfaches Risiko	74	78	

Diese Tendenz bestätigt sich auch bei numerischer Gegenüberstellung der bei Krankenhausaufnahme und/oder -entlassung jeweils potentiell inadäquat erfolgten Verordnungen. So zeigt Abbildung 3.10, dass der geringe Rückgang des Anteils risikoassoziierter Verordnungen keine statistische Signifikanz erreicht.

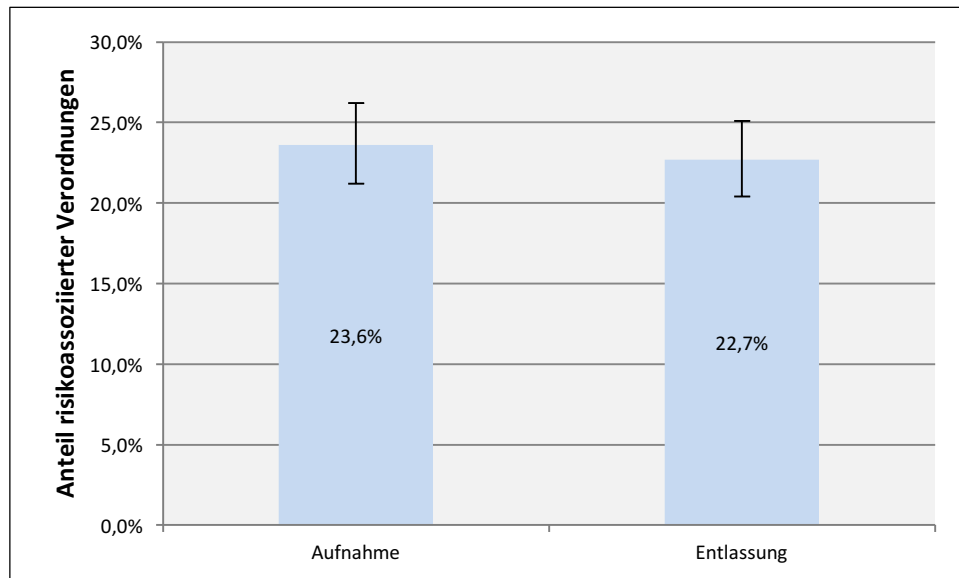


Abb. 3.10: Prozentualer Anteil potentiell inadäquater Verordnungen an allen Verordnungen bei Krankenhausaufnahme versus -entlassung (Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervalle).

Statistisch auffällige Divergenzen offenbaren sich allerdings bei differenziertem Vergleich der Risikoprofile von ambulanter Vor- sowie Entlassungsmedikation, wie in Abbildung 3.11 anhand der jeweils betroffenen Fallzahlen ersichtlich ist. So sind am Ende des stationären Aufenthaltes deutlich mehr Patienten Arzneimittelkombinationen mit relevantem interaktionspotential ausgesetzt als bei Krankenhausaufnahme ohnehin schon ($|\Delta| = 16$; $p = 0,005$). Gleichsam nimmt im Zuge der Krankenhausbehandlung die Zahl der Patienten erheblich zu, denen mindestens eine zwingend indizierte Verordnung ungerechtfertigt vorenthalten wird ($|\Delta| = 15$; $p = 0,018$). Demgegenüber kommt es allein bei Patienten mit redundanten Mehrfachverordnungen bis zur Krankenhausentlassung zu einem markanten Rückgang, wenngleich dieser vor dem Hintergrund einer vergleichsweise kleinen Ausgangsprävalenz in seinem Betrag deutlich geringer ausfällt als die beiden vorgenannten Patientenzuwächse ($|\Delta| = 8$; $p = 0,021$).

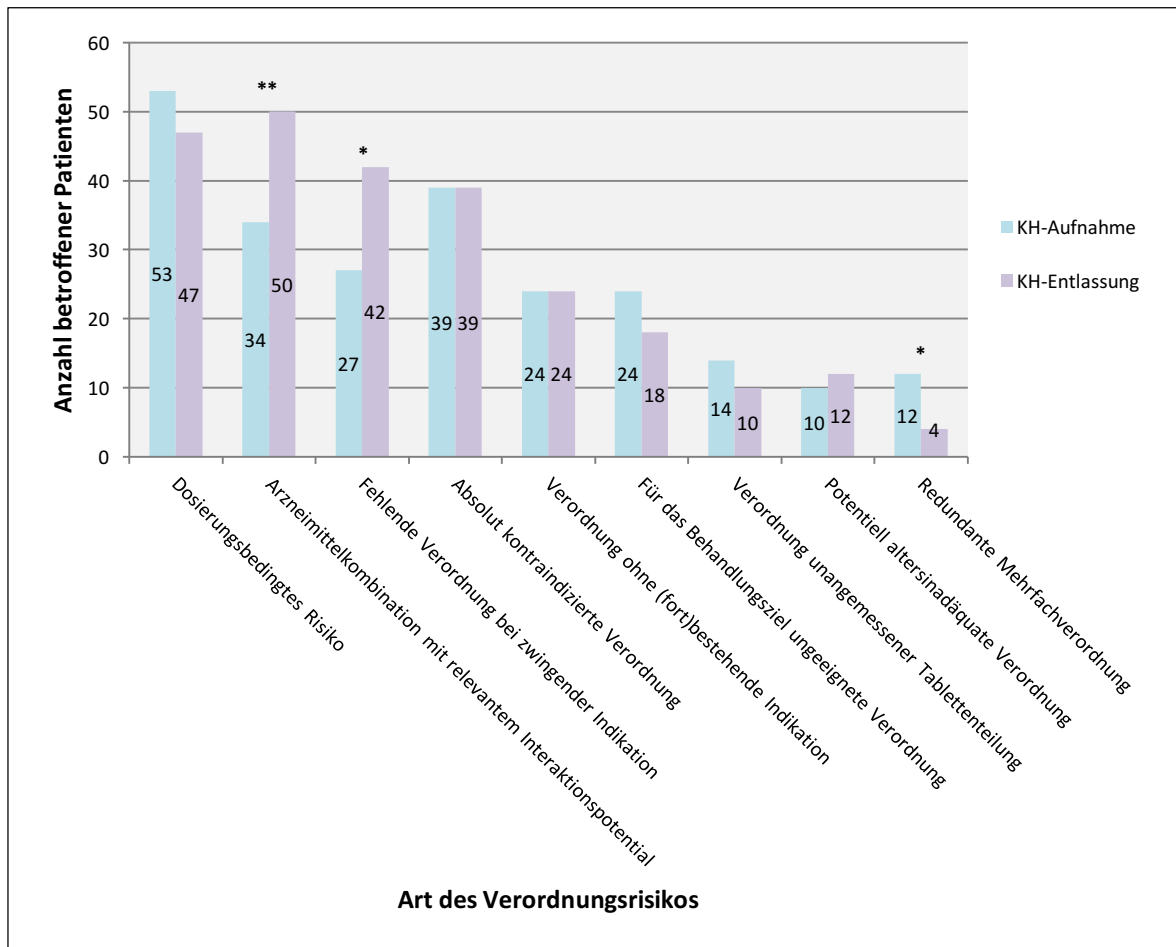


Abb. 3.11: Anzahl der von einzelnen Risikoarten jeweils betroffenen Patienten bei Krankenhausaufnahme und -entlassung im Vergleich (*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; KH: Krankenhaus).

Bezüglich der übrigen Risikoarten treten in der Summe der jeweils betroffenen Patienten entweder keine oder nur statistisch unauffällige Abweichungen zwischen Krankenhausaufnahme und -entlassung auf. So kann beispielsweise das sehr hohe Aufkommen von Patienten mit dosierungsbedingten Risiken im Laufe der stationären Behandlung nicht überzufällig verringert werden ($p = 0,440$). Dementsprechend sind auch hinsichtlich des Ausmaßes, in dem die Patienten den einzelnen Ausprägungen potentiell unangemessener Dosierungen ausgesetzt sind, keine entscheidenden Veränderungen feststellbar. Exemplarisch dafür kann in Abbildung 3.12 nachvollzogen werden, dass der Anteil niereninsuffizienter Patienten mit mangelnder Dosisanpassung an das renale Funktionsdefizit bis zum Ende des Krankenhausaufenthaltes sogar marginal ansteigt.

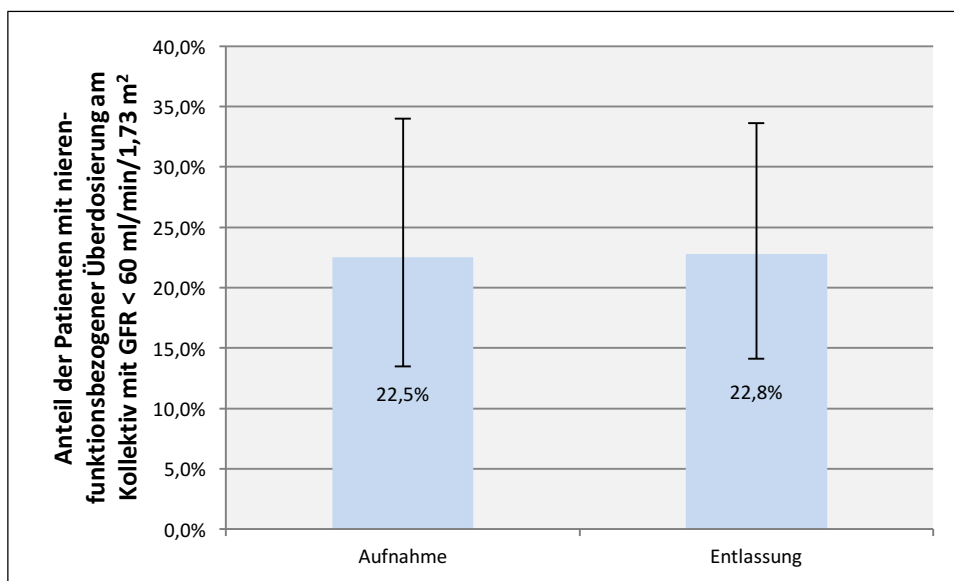


Abb. 3.12: Prozentualer Anteil der Patienten mit nierenfunktionsbezogener Überdosierung am Kollektiv mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² bei Krankenhausaufnahme versus -entlassung (Fehlerbalken: 95%-Konfidenzintervalle).

3.6 Kommunikation verordnungsbedingter Arzneitherapierisiken und -änderungen im endgültigen Krankenhausentlassungsbrief

3.6.1 Dokumentation und Begründung von Arzneitherapieänderungen

Nur etwa jede siebte stationäre Änderung der Arzneimitteltherapie wird im Entlassungsbrief für den ambulant weiterbehandelnden Arzt nachvollziehbar aufgeführt (siehe Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13: Absolute und relative Häufigkeiten von im Entlassungsbrief dokumentierten bzw. begründeten Arzneitherapieänderungen (CI: Konfidenzintervall).

Therapieänderungen im Entlassungsbrief	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit (95% CI)
dokumentiert	130	15,1% (12,8% - 17,6%)
begründet	128	14,8% (12,5% - 17,4%)

Auf Patientenebene vermittelt Abbildung 3.13 einen Eindruck vom Ausmaß der Begründung solcher Medikationsänderungen. Demnach werden in nicht einmal drei von hundert Arztbriefen sämtliche der jeweils beobachteten Abweichungen zwischen ambulanter Vormedikation und poststationär fortzuführender Arzneimitteltherapie erläutert. Bei diesen Patienten liegen jedoch im Maximum ohnehin nur drei Arzneitherapiediskrepanzen vor, auf die entsprechend eingegangen werden muss. Ein Teil der im Krankenhaus erfolgten Arzneitherapieumstellungen wird im-

merhin bei etwa jedem dritten Patienten erörtert. In circa drei Fünfteln der Entlassungsbriefe finden sich hingegen gar keine Erläuterungen für stationär induzierte Modifikationen der Hausmedikation. Bei etwa neun von zehn Patienten des Gesamtkollektivs werden im Krankenhaus vorgenommene Arzneitherapieänderungen also überhaupt nicht oder nur partiell im stationsärztlichen Abschlussbericht begründet.

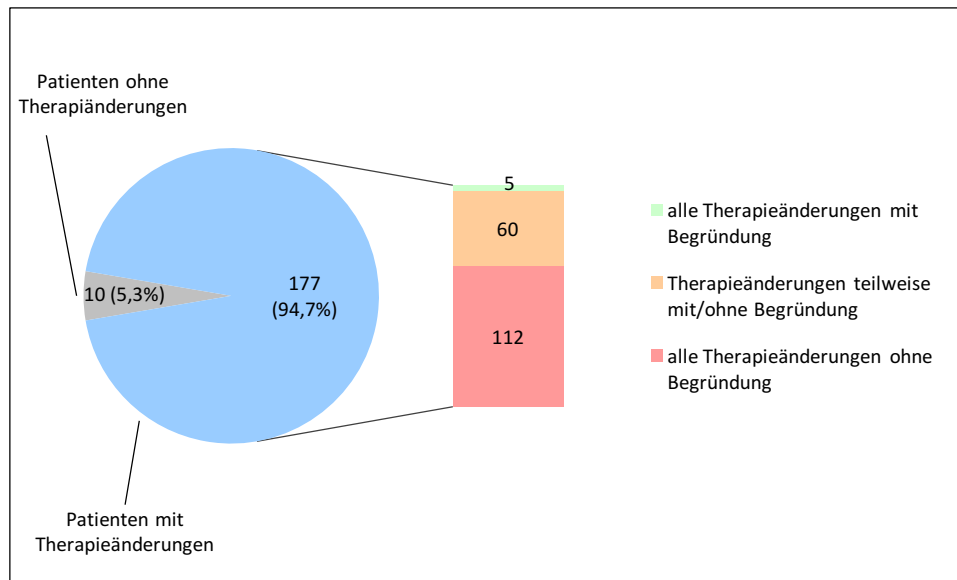


Abb. 3.13: Häufigkeitsverteilung der Patienten nach Maßgabe des Begründungsstatus von stationären Änderungen der Arzneimitteltherapie im Entlassungsbrief.

3.6.2 Dokumentation und Begründung von Verordnungsrisiken

Wie Abbildung 3.14 zu entnehmen ist, wird im Arztbrief nur auf etwa jedes vierzigste bei Krankenhausentlassung bestehende Arzneitherapierisiko hingewiesen, wobei größtenteils auf eine legitimierende Erläuterung verzichtet wird. Nur in einem einzigen Fall wird hingegen dargelegt, warum die Abweichung von anerkannten Verordnungsregeln nicht unterbleibt. Hier ist die Tatsache, dass eine notwendige antikonvulsive Therapie bei bekannter genuiner Epilepsie nicht erfolgt, durch fehlende Zustimmung der Patientin gerechtfertigt.

Nahezu die Hälfte (46,0%) des Gesamtkollektivs bzw. über zwei Drittel (70,5%) der Patienten mit potentiell inadäquater Entlassungsmedikation sind von stationär neu entstandenen Verordnungsrisiken betroffen. Gerade von solchen nosokomial auftretenden Risiken (Frequenz: 91 je 100 Hospitalisierungen; vgl. Abbildung 3.7 und Tabelle 3.7) ist indes kein einziges im Arztbrief erwähnt, geschweige denn im Sinne einer kritischen Abwägung von möglichem Schaden und erwartetem Nutzen nachvollziehbar begründet.

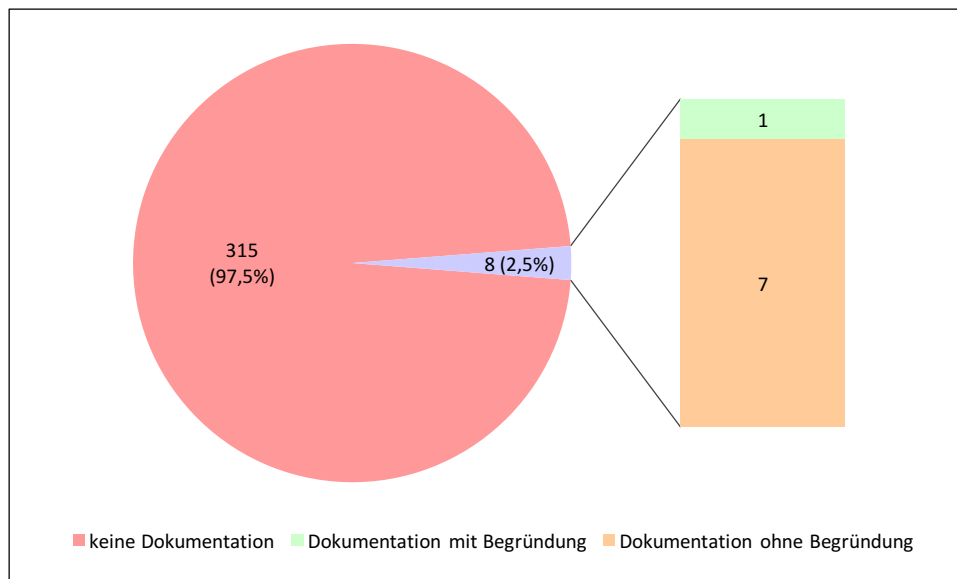


Abb. 3.14: Ausmaß der Dokumentation bzw. Begründung von Verordnungsrisiken der Entlassungsmedikation im Arztbrief.

Den zuvor geschilderten Beobachtungen entsprechend werden am Ende des Krankenhausaufenthaltes bestehende Risiken der Arzneimitteltherapie nur bei etwa jedem vierzigsten betroffenen Patienten im Arztbrief aufgeführt, und in zwei Dritteln dieser ohnehin schon sehr seltenen Fälle erfolgt dies – auch im Hinblick auf die Darlegung therapeutischer Gründe – nur unvollständig. Lediglich in einem einzigen Arztbrief finden sich Hinweise auf sämtliche Verordnungsrisiken ($n = 2$) der Entlassungsmedikation, wobei jedoch nicht erläutert wird, warum diese in Kauf genommen werden. Im Umkehrschluss gibt es keinen Studienpatienten, bei dem alle potentiell inadäquaten Verordnungsentscheidungen im stationsärztlichen Abschlussbericht dokumentiert und bezüglich ihres Gefährdungspotentials als medizinisch alternativlos legitimiert werden (vgl. Abbildung 3.15).

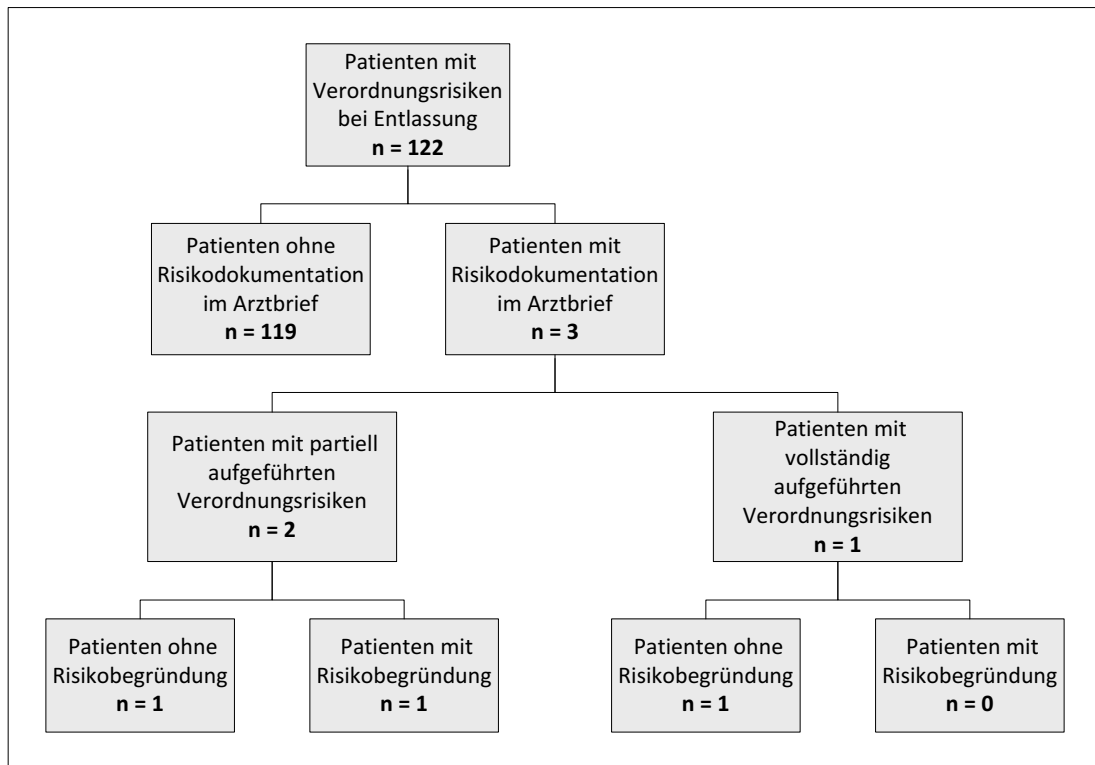


Abb. 3.15: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit potentiell inadäquater Entlassungsmedikation nach Maßgabe von Dokumentation bzw. Begründung der Verordnungsrisiken im Arztbrief.

4 Diskussion

Patienten sind bei Krankenhausaufnahme häufig vermeidbaren Arzneimitteltherapierisiken durch ambulant erfolgte Verordnungen ausgesetzt; nicht selten geht dies mit unerwünschten Arzneimittelereignissen einher [Ibarmia et al., 2003; Hardmeier et al., 2004; Schuler et al., 2008]. Auch die Arzneimitteltherapie nach Krankenhausentlassung kann zu unnötigen Schädigungen der Patienten führen [Forster et al., 2005; Kanaan et al., 2013]. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung haben daher inhaltliche Anforderungen an die Qualität und Sicherheit der Arzneimittelbehandlung bei Krankenhausaufnahme und -entlassung definiert [Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012]. Auch gesetzlich ist die Verpflichtung zur Vermeidung von Schnittstellenproblemen verankert und kommt z.B. in der Festschreibung des Patientenrechts auf ein Versorgungs- (§ 11 Abs. 4 SGB V) und Entlassungsmanagement (§ 39 Abs. 1 SGB V) zum Ausdruck [Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen, 2012].

Zumeist haben bisherige Untersuchungen die Risikosituation entweder bei Aufnahme oder nach Entlassung analysiert. Die vorliegende Arbeit ergänzt dies, indem sie erstmalig im deutschsprachigen Raum die Veränderung bei Krankenhausaufnahme bestehender Verordnungsrisiken als Folge des stationären Aufenthalts untersucht. Zudem ist auch im Ausland bislang keine andere Untersuchung veröffentlicht, die Krankenhausentlassungsbriefe im Hinblick auf die Dokumentation von Arzneimitteltherapierisiken auswertet.

Die nachstehenden methodisch bedingten Einschränkungen sind bei der Interpretation der vorgestellten Ergebnisse zu berücksichtigen.

- Es handelt sich um eine monozentrische Untersuchung an einem universitären Krankenhaus der Maximalversorgung. Gerade Universitätskliniken zeichnen sich im Allgemeinen durch medizinisch vergleichsweise komplexe Patientenfälle aus mit entsprechenden Auswirkungen auf Verordnungsmuster und infolgedessen möglicherweise gesteigerter Manifestation diesbezüglicher Risiken [Cano und Rozenfeld, 2009].
- Obwohl keine indikationsbezogenen Auswahlbeschränkungen zur Anwendung gekommen sind, wird mit Beteiligung innerer, neurologischer sowie orthopädischer bzw. unfallchirurgischer Fachbereiche lediglich ein Ausschnitt des gesamten Patienten- und Versorgungsspektrums abgebildet.
- Aus Kapazitätsgründen ist die Anzahl der im Rekrutierungszeitraum werktäglich aufgesuchten Stationen nicht konstant, sodass nicht bei allen potentiell in Frage kommenden Patienten ein Einschlussversuch gemäß den vorgenannten Auswahlkriterien (vgl. Kapitel

2.2.1) unternommen worden ist. Dies ist v.a. auf den besonderen Aufwand zurückzuführen, den eine möglichst vollumfängliche Datenerfassung und -verarbeitung forschungsorientierter Zweckbestimmung im Umfeld klinisch-praktischer Routineversorgung mit sich bringt. Erschwerend hat sich in diesem Zusammenhang auch die Projektvorgabe ausgewirkt, Prozesse nicht nur IT-gestützt, sondern zugleich auch papierbasiert umsetzbar zu gestalten und somit vergleichbare Erhebungen in anderen deutschen Krankenhäusern nicht von EDV-technischen Ausstattungsvoraussetzungen abhängig zu machen. Um Selektionsmechanismen und somit systematischen Datenverzerrungen entgegenzuwirken, ist jedoch mit den in Kapitel 2.4.1 genannten Einschränkungen sichergestellt worden, dass die Patienten bei jedem rekrutierungsbedingten Stationsbesuch in der Reihenfolge ihrer Krankenhausaufnahme berücksichtigt worden sind.

- Die AMTS-Prüfung durch einen approbierten Apotheker kann auch bei elektronischer Unterstützung nicht gänzlich sicherstellen, dass alle Abweichungen vom bestimmungsgemäßen Gebrauch erkannt werden.
- Es ist keine Einstufung des Schweregrades detektierter Arzneitherapierisiken vorgenommen worden, da derzeit kein allgemein anerkanntes Instrument verfügbar ist, das eine diesbezügliche Bewertung von Verordnungsfehlern nach einheitlichen Maßstäben zulassen würde [Garfield et al., 2013]. Stattdessen sind durch Kombination expliziter und impliziter Bewertungskriterien [Kaufmann et al., 2014] longitudinal zu messende Kategorien verordnungsbedingten Risikos nach Maßgabe der klinisch-praktischen Relevanz ihres Gefährdungspotentials im Vorhinein eindeutig festgelegt worden.
- Es lässt sich hier nicht abschließend beurteilen, inwieweit die als relevant identifizierten Arzneitherapierisiken vermeidbar sind und somit eine fehlerhafte Handlung widerspiegeln oder vielmehr Ausdruck medizinisch notwendiger, nach patientenindividueller Abwägung bewusst in Kauf genommener Abweichungen von den üblichen Anwendungsregeln sein können. Allerdings wird dargestellt, inwiefern derart risikoinduzierende Therapieentscheidungen im endgültigen Entlassungsbrief für den ambulant weiterbehandelnden Arzt kenntlich gemacht werden.
- Die Übermittlung medikationsbezogener Informationen vom Krankenhaus an den niedergelassenen Bereich nach der Entlassung ist nur anhand der Arztbriefe untersucht worden. Andere Kommunikationswege wie z.B. telefonische Absprachen sind nicht erfasst worden, wären jedoch ohnehin hinsichtlich ihrer Eignung für eine angemessen standardisierte Übertragung arzneitherapeutischer Inhalte in der Routineversorgung zu hinterfragen.

Eingedenk der vorhergehend reflektierten methodischen Einschränkungen werden nachfolgend die Untersuchungsergebnisse interpretiert und auch hinsichtlich des inkrementell ableitbaren Erkenntnisgewinns bewertend mit vorhandener Komplementärevidenz in Beziehung gesetzt. Letztere ist bislang v.a. im Ausland und bezüglich direkt vergleichbarer Zielgrößen mehrheitlich mit jeweils kleineren Patientenkollektiven gewonnen worden. Soweit dies ausgehend von der Charakterisierung der bestehenden Risikosituation ohne eigene Daten zu kausal zugrundeliegenden Entstehungszusammenhängen möglich ist, werden schließlich Rückschlüsse zu denkbaren Optimierungsansätzen gezogen, die auch publizierte Empfehlungen zur Verbesserung sektorenübergreifender Arzneimitteltherapiesicherheit aufgreifen.

4.1 Einfluss stationärer Versorgung auf verordnungsbezogene Arzneitherapierisiken

In der vorliegenden Untersuchung ist nahezu jeder dritte Patient zwischen Krankenhausaufnahme und -entlassung von einer numerischen Zunahme potentiell vermeidbarer Verordnungsrisiken betroffen. Dies entspricht insofern auch den Beobachtungen einer prospektiven Studie aus Schweden, als dort bis zum Ende des stationären Aufenthaltes bei ebenfalls fast einem Drittel der Patienten ein Anstieg unangemessener Arzneimittelverordnungen verzeichnet worden ist [Bergkvist et al., 2009]. Gleichsam zeigt die hier vorgestellte Arbeit in Übereinstimmung mit einer Erhebung aus Nordirland [Burnett et al., 2009], dass sich die Angemessenheit verordneter Arzneimitteltherapie im Zuge der Krankenhausbehandlung insgesamt nicht statistisch signifikant verbessert, obwohl diesbezüglich substantielle Defizite bestehen. Wie sich nämlich anhand der hier präsentierten Analyse erstmals spezifizierend feststellen lässt, werden zwar bei fast allen hospitalisierten Patienten Änderungen der Arzneimitteltherapie vorgenommen, dadurch jedoch Verordnungsrisiken in vergleichbarem Umfang neu verursacht wie behoben. Dies erweist sich abgesehen von der inadäquaten Kommunikation diesbezüglicher Inhalte im Entlassungsbrief (siehe Kapitel 4.2) auch angesichts des häufig ohnehin noch anfälligen Gesundheitszustands postinterventionell zunehmend frühzeitig entlassener Patienten sowie variabler Intervalle von Nachsorge- und Verlaufskontrollen beim ambulant fortbehandelnden Arzt als problematisch. Und so geht mit der verordnungsbedingten Risikoexposition poststationär eine besondere Gefährdung in Gestalt vermeidbarer unerwünschter Arzneimittelereignisse einher [Forster et al., 2005; Kanaan et al., 2013].

Über die bislang in diesem Zusammenhang vorhandene Evidenz hinausgehend stellen die hier vorgenommenen Untersuchungen zudem in differenzierter Form die Risikoprofile von ambulanter Vor- sowie Entlassungsmedikation qualitativ und quantitativ vergleichend gegenüber. So zeigt sich beispielsweise, dass die patientenbezogene Prävalenz, mit der Arzneimittel trotz eindeutiger Indikation nicht verordnet werden, bis zum Abschluss des Krankenhausaufenthaltes statistisch auffällig um acht Prozentpunkte ansteigt. Die hier bei Entlassung gemessene Größenord-

nung findet darin Bestätigung, dass auch eine prospektiv beobachtende Überprüfung konsekutiver Arztbriefe der allgemeininternistischen Abteilung eines regionalen Lehrkrankenhauses in der Schweiz bei über einem Viertel der Patienten ein ungerechtfertigtes Fehlen indizierter Medikation identifiziert hat [Perren et al., 2009].

Um etwaige Optimierungsstrategien möglichst zielgerichtet und effizient zu konzipieren, ist es von Bedeutung, Faktoren zu eruieren, die für verordnungsbedingte Risikoexposition an Sektorenübergängen prädisponieren [Spinewine et al., 2013] und somit die Grundlage für rationale Priorisierungen bei der Verwendung begrenzt zu Verfügung stehender Mittel bilden können. Hierzu leistet die vorliegende Arbeit dank der Identifizierung zweier unabhängiger Risikofaktoren einen Beitrag.

Der Befund, dass die Wahrscheinlichkeit potentiell inadäquater Arzneimitteltherapie mit zunehmender Anzahl verordneter Arzneimittel sektorenübergreifend ansteigt, erscheint zwar naheliegend, lässt sich jedoch nicht *a priori* voraussetzen, zumal ein verordnungsbezogenes Risiko ja auch im Unterlassen einer medizinisch notwendigen Verschreibung bestehen kann. Tatsächlich scheint Polypharmazie aber auch zum Risiko einer medikamentösen Unterversorgung beitragen zu können, wenn Ärzte bei Patienten mit Multimedikation z.B. aus Sorge um unerwünschte Ereignisse zusätzliche Arzneimittel trotz gegebener Indikation nicht ansetzen [Cadogan et al., 2015]. Die klinische Relevanz dieser Einflussgröße kommt auch in einer prospektiven Untersuchung konsekutiv erfasster Patientenentlassungen aus dem allgemeininternistischen Bereich eines großen, städtischen Lehrkrankenhauses in den USA zum Ausdruck, indem dort das Risiko für poststationär auftretende unerwünschte Arzneimittelereignisse ebenfalls mit zunehmender Verordnungszahl ansteigt [Forster et al., 2005].

Zusätzlich zum numerischen Verordnungsumfang erweist sich zudem der klinische Fachbereich als bedeutsam für die Wahrscheinlichkeit, mit einer potentiell inadäquaten Medikationsempfehlung aus dem Krankenhaus entlassen zu werden. So sind chirurgische gegenüber konservativ behandelten Patienten einer etwa vierfach erhöhten Gefährdung durch potentiell vermeidbare Verordnungsrisiken ausgesetzt. Dass diese Prädisposition nicht etwa die Folge eines in dieser Subgruppe bei Krankenhausaufnahme ohnehin schon erhöhten Bedrohungspotentials darstellt, zeigt sich nicht zuletzt in der statistischen Signifikanz ($p = 0,021$) der medianen Zunahme potentiell vermeidbarer Verordnungsrisiken, wie sie speziell bei diesem Teilkollektiv zwischen Beginn und Ende des stationären Aufenthaltes zu beobachten ist. Eine Erklärung für dieses Phänomen mag darin bestehen, dass der Fokus chirurgischer Hospitalisierungen tendenziell auf akuten Interventionen liegt und die damit oftmals in keinem direkten Zusammenhang stehende Dauermedikation etwaiger Komorbiditäten somit eine vergleichsweise geringe Aufmerksamkeit erfährt. Dies ist auch vor dem Hintergrund kritisch zu beurteilen, dass gerade operative Eingriffe, die damit ein-

hergehende Anästhesie und/oder die im Anschluss ggf. erforderliche Nachsorge häufig (vorübergehende) Umstellungen der gewohnten Hausmedikation erfordern können, woraus sich insbesondere bei unzureichender arzneitherapeutischer Vigilanz ein erhöhtes Potential für verordnungsbedingte Risikogenese ergibt. Und dementsprechend weiß auch die Literatur zu berichten, dass sich bei chirurgischen Patienten allein mit Vorhandensein fachfremder (Ko-)Medikation das relative Risiko für postoperative Komplikationen fast um das Dreifache (2,7; 95% CI: 1,8-4,0) erhöht [Boeker et al., 2013].

4.2 Sektorenübergreifende Weitergabe medikationsrelevanter Informationen durch das Krankenhaus

Es ist nicht abschließend zu beurteilen, inwieweit die hier als relevant identifizierten Arzneitherapierisiken vermeidbar sind und somit eine fehlerhafte Handlung widerspiegeln oder vielmehr Ausdruck medizinisch notwendiger, nach patientenindividueller Abwägung bewusst akzeptierter Abweichungen von den üblichen Anwendungsregeln sein können. Unbeschadet dessen bleibt als problematisch festzustellen, dass in den untersuchten Entlassungsbriefen eine kritische Auseinandersetzung mit solch riskanten Verordnungsentscheidungen nahezu gänzlich und trotz sehr häufigen Auftretens faktisch vor allem auch dann unterbleibt, wenn sie im Krankenhaus additiv induziert und somit für die poststationären Therapiebeteiligten von besonderem Interesse sind. Gerade dieser in der vorliegenden Arbeit derart erstmals quantifizierte Umstand könnte im Umkehrschluss wiederum darauf hinweisen, dass der Anteil irrtümlich in Kauf genommener Patientengefährdung in der Tat überwiegt, stellt aber in jedem Fall ein vermeidbares Sicherheitsdefizit dar, da Auftreten bzw. Verstetigung unzweckmäßiger Therapieentscheidungen in der ambulanten Nachsorge ggf. (latent) begünstigt werden.

Folgerichtig findet es in mehreren schriftlichen bzw. anonymen Befragungen die jeweils überwiegende Mehrheit der antwortenden Vertreter allgemeinmedizinischer (88-94%) und teils auch pharmazeutischer (67%) Berufsgruppen im niedergelassenen Bereich (sehr) wichtig bzw. wünschenswert, im Zuge der Entlassungskorrespondenz über klinisch-pharmakologische Aspekte mit Relevanz für die Arzneimitteltherapiesicherheit informiert zu werden [Munday et al., 1997; Karapinar et al., 2010; Adam et al., 2015]. Im Einklang mit den eigenen Untersuchungsergebnissen berichten jedoch speziell in Deutschland mehr als zwei Drittel (70,8%) hausärztlicher Umfrageteilnehmer, selten bzw. nie AMTS-bezogene Hinweise zur Entlassungsmedikation ihrer Patienten zu erhalten [Adam et al., 2015].

In sämtlichen der hierzu veröffentlichten Erhebungen (siehe oben) möchte der Größtteil der beteiligten Hausärzte (88-99%) und öffentlichen Apotheker (94%) im Arztbrief zudem (sehr) gerne über stationäre Medikationsänderungen und deren Gründe aufgeklärt werden. Während

fast zwei Fünftel (39%) allgemeinmedizinisch niedergelassener Umfrageteilnehmer Details zu Änderungen der Arzneimitteltherapie sogar als wichtigstes Informationselement des Abschlussberichtes erachten, teilt diese Ansicht kaum mehr als jeder zehnte (12%) vergleichend befragte Assistenzarzt im Krankenhaus [Yemm et al., 2014]. Derart unterschiedliche Prioritätensetzungen beidseits der Sektorengrenze mögen in ihrer Konsequenz Anteil daran haben, dass die Qualität der im Entlassungsbrief enthaltenen Informationen zu Medikationsumstellungen von über drei Fünfteln (61%) der Adressaten als (sehr) schlecht beschrieben wird, zumal in zwei postalischen Erhebungen unter deutschen Hausärzten über zwei Fünftel [Adam et al., 2015] bis nahezu alle (95,1%) [Roth-Isigkeit und Harder, 2005] der Antwortenden angeben, stationäre Arzneitherapieumstellungen seien selten oder nie im Arztbrief erläutert.

Tatsächlich wird den eigenen Untersuchungen zufolge nur etwa jede siebte im Anschluss an die Krankenhausbehandlung festzustellende Medikationsänderung für ambulant weiterbehandelnde Ärzte nachvollziehbar dokumentiert. Somit lassen sich bei über drei Fünfteln (63,3%) der Patienten mit Abweichungen zwischen Haus- und Entlassungsmedikation keinerlei Erklärungen dafür in den hier überprüften Arztbriefen finden, wie es in vergleichbarer Größenordnung (48,8%) zuvor auch in der Literatur beschrieben worden ist [Frydenberg und Brekke, 2011]. Der geringfügige Unterschied der Prävalenzen mag u.a. damit zusammenhängen, dass die zitierte norwegische Studie im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung ausschließlich im internistischen Versorgungsumfeld durchgeführt worden ist, ohne beispielsweise auch Daten auf chirurgischen Stationen zu erheben. Aufgrund einer vorwiegend interventionellen Schwerpunktsetzung könnte gerade dort jedoch die beobachtete Neigung von Stationsärzten vergleichsweise stärker zur Geltung kommen, fachfremde Arzneimittel ohne direkten Bezug zur aktuellen Hospitalisierungsursache im Zuge der Arztbriefschreibung zu vernachlässigen. Dadurch wäre wiederum auch die ganzheitlich erfolgte Überprüfung auf etwaige verordnungsbedingte Arzneitherapierisiken in Frage gestellt (vgl. Kapitel 4.1). Die besondere Brisanz des festgestellten Mangels an Transparenz erwächst dabei nicht zuletzt auch aus der hier als wichtig identifizierten Rolle, die stationäre Therapiemodifikationen für Entstehung wie auch Behebung verordnungsbedingten Gefährdungspotentials spielen.

Unter diesen Rahmenbedingungen wird es niedergelassenen Gesundheitsversorgern nach Krankenhausaufenthalt ihrer Patienten also erheblich erschwert, eine Bewertung ggf. vorliegender Arzneitherapierisiken insbesondere auch im Hinblick auf deren Vermeidbarkeit vorzunehmen sowie medizinisch erwünschte von irrtümlichen Therapieumstellungen zu unterscheiden. Dass dies indes von großer Bedeutung für die Patientensicherheit ist, lässt sich auch aus den Ergebnissen einer prospektiv beobachtenden Kohortenstudie ableiten, die mit konsekutiv erfassten Patienten der internistischen Abteilungen eines dänischen Krankenhauses durchgeführt worden ist

[Foss et al., 2004]. Dort wird vergleichbar mit den Befunden der vorliegenden Arbeit (vgl. Abbildung 3.6) von durchschnittlich etwa 4 Abweichungen zwischen ambulanter Vor- und Entlassungsmedikation berichtet. Von diesen erweist sich fast jede vierte (24%) als unbeabsichtigt, so dass jeder Patient im Mittel einmal betroffen ist. Nahezu die Hälfte dieser Fälle und damit insgesamt mehr als jede zehnte (11%) stationäre Therapieänderung ist auf Fehler bei der Informationsübertragung zurückzuführen. Analog ist in den allgemeininternistischen Bereichen zweier großer US-amerikanischer Lehrkrankenhäuser zwischen Haus- und Entlassungsmedikation pro Patient im Durchschnitt circa eine unbeabsichtigte Diskrepanz mit Schädigungspotential ermittelt worden [Pippins et al., 2008; Schnipper et al., 2009].

Vor diesem Hintergrund ist auch nachvollziehbar, dass bei internistischen Patienten eines französischen Lehrkrankenhauses prospektiv beobachtete Änderungen der verordneten Langzeitmedikation innerhalb von 2 Monaten nach Entlassung durch die ambulant weiterbehandelnden Ärzte in statistisch signifikant geringerem Ausmaß beibehalten werden, wenn sie nicht im stationären Abschlussbericht erläutert sind [Coutellier et al., 2014]. Dies ist wiederum in dem Maße problematisch, wie möglicherweise klinisch intendierte Therapieentscheidungen aufgrund inadäquater Dokumentation poststationär nicht übernommen bzw. verstetigt werden und sich somit Folgefehler ergeben können. Dementsprechend begreift auch eine nicht repräsentative Umfrage unter deutschen Hausärzten die regelmäßig unmittelbar nach Krankenhausentlassung vorgenommenen Änderungen von Medikationsplänen als Ausdruck einer schlechten Abstimmung der Arzneimitteltherapie zwischen den Versorgungssektoren [Adam et al., 2015].

Sektorenübergreifende Arzneimitteltherapiesicherheit und -kontinuität werden auch durch ungünstige Zeitpunkte der Informationsübermittlung beeinträchtigt. Mehrere Studien haben die diesbezüglichen Ansichten und Präferenzen von niedergelassenen Allgemeinmediziner untersucht. Demnach bemängeln drei Viertel (75%) der anonym Befragten, den Entlassungsbericht zu spät zu erhalten [Karapinar et al., 2010]. Zu selten werden nämlich Angaben zur vorgeschlagenen Therapiefortführung noch vor der ersten poststationären Praxiskonsultation der Patienten übermittelt, obwohl sich dies nahezu drei Viertel (73%) der studienbeteiligten Hausärzte wünschen [Adam et al., 2015]. Idealerweise möchten sämtliche involvierten Allgemeinmediziner die Krankenhausberichte sogar innerhalb von höchstens 24 Stunden nach Entlassung Ihrer Patienten erhalten. Allerdings zeigen fast drei Fünftel (59%) der Studienteilnehmer die Bereitschaft auch länger zu warten, falls dadurch gewährleistet werden kann, dass die Arztbriefe vor Versand auf Informationsgenauigkeit überprüft worden sind [Yemm et al., 2014]. Den eigenen Untersuchungen zufolge wird bei mehr als 5% der Patienten innerhalb von 2 Monaten nach Entlassung überhaupt kein Arztbrief ausgestellt. Dies tritt zwar nur bei einem einzigen (0,6%) der insgesamt 160 Patienten auf, die für die Teilnahme an einer Beobachtungsstudie in einem städtischen Lehrkrankenhaus

in den Niederlanden erwogen worden sind. Bei weiteren 7,5% der berücksichtigten Entlassungen wird der erstellte Abschlussbericht dann aber nicht versendet (n=10) oder trifft zumindest nicht innerhalb von 2 Wochen beim Hausarzt ein (n=2) [Uitvlugt et al., 2015]. Und schließlich hat sich bei einer Erhebung in der akut-geriatrischen Einheit eines großen englischen Allgemeinkrankenhauses sogar in jedem zehnten konsekutiven Fall kein Hinweis auf einen Entlassungsbrief finden lassen [Sexton und Brown, 1999], sodass die in der eigenen Untersuchung festgestellte Ausfallrate letztlich innerhalb der Spannweite diesbezüglich publizierter Werte liegt.

4.3 Schlussfolgerungen zur Risikoreduktion bei sektorenübergreifender Arzneimitteltherapie

1. Die vorliegende Arbeit belegt, dass potentiell vermeidbare, verordnungsbedingte Arzneimitteltherapierisiken bereits bei Krankenhausaufnahme vorbestehen und sich im Rahmen der stationären Behandlung lediglich in der Konstellation, nicht jedoch im Gesamtumfang ihres Auftretens verändern. Risikominimierende Strategien müssen daher bereits ab Krankenhausaufnahme einsetzen und eine inhaltliche AMTS-Prüfung auf der Grundlage einer gewissenhaften Medikationsanamnese vorsehen. Da besonders häufig Verordnungen trotz gegebener Indikation unterlassen werden, ist hierbei insbesondere auch auf eine eindeutige, klinisch-pharmakologische Zuordnung zwischen Arzneimitteln und Diagnosen zu achten.

Die ausschließliche Vermeidung von Dokumentations- und Übertragungsmängeln reicht hingegen nicht aus, um sektorenübergreifende Arzneimitteltherapiesicherheit ganzheitlich zu gewährleisten. Folgerichtig ergeben umfassende Übersichten der internationalen Literatur, dass Lösungsansätze, die bei Sektorenwechsel auf bloße Kontinuität medikamentöser Behandlung abzielen, zwar positive Auswirkungen auf Prozessparameter wie Medikationsdiscrepanzen aufweisen [Claeys et al., 2013; Spinewine et al., 2013], bezüglich klinisch maßgeblicher Zielgrößen (z.B. [vermeidbare] unerwünschte Arzneimittelereignisse, stationäre Wiederaufnahmen) allerdings uneinheitliche Effekte offenbaren [Spinewine et al., 2013]. Und dementsprechend lässt die globale Studienlage auch hinsichtlich der Kosten-Effektivität solcher Interventionen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu [Simoens et al., 2011; Spinewine et al., 2013].

Wichtig aber nicht ausreichend ist somit auch ein im Englischen als *Medication Reconciliation* bezeichnetes Konzept, das durch die Weltgesundheitsorganisation unterstützt [WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions, 2007], auf EU-Ebene¹⁷ gefördert und z.B. im

¹⁷ <http://www.pasq.eu/Wiki/SCP/WorkPackage5ToolBoxes/MedicationReconciliation.aspx>

Rahmen des multinationalen Projekts „*High 5s – Action on Patient Safety*“¹⁸ auch in mehreren deutschen Krankenhäusern erprobt wird mit dem Ziel, bei Transfers zwischen Versorgungsebenen die korrekt durchgeführte Übertragung medikamentöser Angaben sicherzustellen. Es handelt sich hierbei um ein formales Vorgehen, im Zuge dessen an Behandlungsschnittstellen vorgenommene Arzneimittelverordnungen stets mit der jeweils bestmöglich erfassten Vor-medikation einschließlich bereits erfolgter Therapieänderungen abgeglichen werden sollen, um versehentliche oder nicht begründete Unstimmigkeiten aufzudecken und Informationen zu resultierenden Korrekturen sowie zu den als beabsichtigt identifizierten Abweichungen schriftlich und für sämtliche sektorenübergreifend Prozessbeteiligten umfassend nachvollziehbar zu ergänzen [Duran-Garcia et al., 2012; Redmond et al., 2013]. Neben der Kritik, dieser Ansatz konzentrierte sich lediglich auf die Behebung von Medikationsdiskrepanzen, ohne sich der präventiv vordringlichen Analyse und Korrektur kausal zugrundeliegender Entstehungszusammenhänge anzunehmen [Manias und Hughes, 2015], zeigt sich bei systematischer Analyse der englischsprachigen Literatur zudem, dass ein klinisch relevanter interventioneller Nutzen gegenüber der Standardversorgung (z.B. in Form einer Verringerung ungeplant beanspruchter Gesundheitsdienstleistungen) nicht (konsistent) zu belegen ist [Mueller et al., 2012; Kwan et al., 2013; Lehnborn et al., 2014]. Dementsprechend eignet sich die Reduktion von Medikationsdiskrepanzen auch nicht als alleiniger Indikator bzw. Surrogat-Parameter zur Beurteilung sektorenübergreifender Arzneimitteltherapiesicherheit oder diesbezüglicher Performanz von Versorgungssystemen. Vielmehr ist die Vereinheitlichung von Behandlungsplänen über Sektorengrenzen hinweg nur insoweit sinnvoll, als sie nach Maßgabe einer Überprüfung von Qualität und Sicherheit der zugrundeliegenden Verordnungsentscheidungen erfolgt.

2. Polymedizierte sowie in der Chirurgie behandelte Patienten sind in der vorliegenden Untersuchung als besonders gefährdete Zielgruppen identifiziert worden, die gerade auch im Sinne eines rationalen Einsatzes begrenzter personeller und zeitlicher Ressourcen bevorzugte Aufmerksamkeit (z.B. in Form interdisziplinär-kooperativer Betreuungs- und Beratungskonzepte [Scullin et al., 2012]) erfahren sollten. Darüber hinaus kann zur Unterstützung und Überwachung arzneitherapeutischer Prozesse am Sektorenübergang der Einsatz informationstechnologischer Hilfsmittel gegenüber der papiergebundenen Verfahrensweise effizienz- und qualitätssteigernd wirken. Verordnungsrisiken lassen sich nötigenfalls in Echtzeit [Seden et al., 2013], ggf. aber auch patientenübergreifend aggregiert detektieren und minimieren.

¹⁸ <http://www.high5s.org>
(jeweils letzter Aufruf: 17.04.2016)

3. Für die sektorenübergreifende Informationsübermittlung bei Krankenhausentlassung sollten im Abschlussbericht die Empfehlungen zur poststationären Therapiefortführung detaillierte Erläuterungen zwischenzeitlicher Medikationsänderungen und unausweichlicher Verordnungsrisiken beispielsweise auch im Hinblick auf zukünftig notwendige Verlaufskontrollen enthalten und vor einem Nachsorgetermin im ambulanten Bereich zumindest in Kurzform verfügbar sein, um Kontinuität und Sicherheit der medikamentösen Weiterbehandlung zu fördern.
4. Sämtliche sicherheitssensiblen Arbeitsschritte wie die Erfassung der ambulanten Vormedikation, die AMTS-Prüfung sowie Festlegung und Kommunikation der empfohlenen Entlassungsmedikation sind in Anpassung an die lokalen Gegebenheiten zu standardisieren und unter klarer Zuweisung arbeitsteiliger Verantwortlichkeiten interprofessionell zu etablieren. Hierzu können beispielsweise auch Instrumente wie der hier vorgestellte Arzneitherapieplan (vgl. Kapitel 2.3.1) einen Beitrag leisten. Entwickelte Prozessstandards müssen hinsichtlich patientensicherheitsrelevanter Endpunkte validiert, dem zuständigen Personal durch Schulungsmaßnahmen praxisnah und interaktiv vermittelt und anhand geeigneter Indikatoren regelhaft evaluiert bzw. auditert werden [Murff, 2006; Chan et al., 2010]. Auch sind angemessene organisatorische Rahmenbedingungen wie die Bereitstellung ausreichender Personalressourcen erforderlich.

Der Patient hat einen gesetzlich verankerten Anspruch auf eine fehlerfreie Behandlung. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung haben die sich daraus ergebenden Anforderungen konkretisiert [Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012]. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass diese Vorgaben in der Routineversorgung noch nicht ausreichend erfüllt werden und daher Handlungsbedarf besteht, um eine nachhaltige Verbesserung der Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie über Sektorengrenzen hinweg zu bewirken.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht, welchen Einfluss stationäre Krankenhausbehandlung auf die potentiell vermeidbare Exposition erwachsener Patienten gegenüber klinisch relevanten Ausprägungen verordnungsbedingter Arzneimitteltherapierisiken ausübt und inwieweit entscheidende Informationen für eine adäquate poststationäre Medikationsfortführung an den niedergelassenen Versorgungsbereich weitergeleitet werden.

Hierbei sind je 100 Hospitalisierungen ($n = 187$) im Universitätsklinikum Essen 461 Abweichungen zwischen prästationär verordneter Arzneimitteltherapie und Entlassungsmedikation festgestellt worden, und nur etwa jedem neunzehnten Patienten (5,3%) wird bei Krankenhausaustritt das gleiche Medikationsregime verschrieben wie noch vor dem stationären Aufenthalt. Dies geht im Median jedoch nicht mit einer statistisch signifikanten Veränderung der Anzahl patientenbezogen ermittelter Verordnungsrisiken einher ($p = 0,135$), obwohl diesbezüglich ein erhebliches Optimierungspotential besteht. Dementsprechend kann beispielsweise auch die Fallzahl mit dosierungsbedingten Arzneitherapierisiken nicht überzufällig reduziert werden, sodass zwischen Krankenseintritt und -entlassung über ein Viertel der Patienten betroffen bleibt (28,3% vs. 26,7%; $p = 0,440$). Bilanzierend muss zudem immerhin fast ein Drittel (31,0%) aller Patienten infolge des Klinikaufenthaltes eine numerische Zunahme verordnungsbezogener Arzneitherapierisiken in Kauf nehmen. Als unabhängiger Risikofaktor für potentiell inadäquates Verordnungsgehehen an Sektorenübergängen hat sich neben der Anzahl jeweils verordneter Arzneimittel insbesondere die Versorgung im chirurgischen Fachbereich erwiesen, die gegenüber konservativer Behandlung eine Vervierfachung der Gefährdungswahrscheinlichkeit bewirkt (OR: 4,069 [95% CI: 1,126-14,703]; $p = 0,032$). Im endgültigen Entlassungsbrief wird schließlich nur etwa jede siebte (14,8%) stationsärztliche Medikationsänderung nachvollziehbar aufgeführt, und von den nosokomial induzierten Verordnungsrisiken (Frequenz: 91 je 100 Hospitalisierungen) findet kein einziges Erwähnung.

Angesichts dieser Erkenntnisse ist die ambulante Vormedikation regelhaft einer Überprüfung von Qualität und Sicherheit der zugrundeliegenden Verordnungsentscheidungen vor dem Hintergrund der patientenindividuellen Gesundheitsbedürfnisse zu unterziehen, um auf dieser Basis insbesondere auch im Falle von Multimedikation und/oder chirurgischer Intervention eine angemessene Therapiekoordination über Sektorengrenzen hinweg zu gewährleisten. Hierzu müssen erforderliche Medikationsumstellungen sowie unausweichliche Verordnungsrisiken auch den Prozessbeteiligten nachfolgender Versorgungsebenen über geeignete Kommunikationswege detailliert erläutert werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Ackroyd-Stolarz S., Hartnell N. und MacKinnon N.J. (2006): Demystifying medication safety: making sense of the terminology. *Res. Soc. Adm. Pharm.* 2, 280-289.
- [2] Adam H., Niebling W.B. und Schott G. (2015): Die Informationen zur Arzneimitteltherapie im Arztbrief: Was erwarten Hausärzte? *Dtsch. Med. Wochenschr.* 140, e74-e79.
- [3] Alfaro-Lara E.R., Santos-Ramos B., González-Méndez A.I., Galván-Banqueri M., Vega-Coca M.D., Nieto-Martín M.D., Ollero-Baturone M. und Pérez-Guerrero C. (2013): [Medication reconciliation on hospital admission in patients with multiple chronic diseases using a standardised methodology]. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 48, 103-108.
- [4] Barber N. und Dean B. (1998): The incidence of medication errors and ways to reduce them. *Clinical Risk* 4, 103-106.
- [5] Basey A.J., Krska J., Kennedy T.D. und Mackridge A.J. (2014): Prescribing errors on admission to hospital and their potential impact: a mixed-methods study. *BMJ Quality & Safety* 23, 17-25.
- [6] Bates D.W. (1996): Medication errors. How common are they and what can be done to prevent them? *Drug Safety* 15, 303-310.
- [7] Baysari M.T., Westbrook J., Braithwaite J. und Day R.O. (2011): The Role of Computerized Decision Support in Reducing Errors in Selecting Medicines for Prescription: Narrative Review. *Drug Safety* 34, 289-298.
- [8] Beardsley J., Schomberg R., Heatherly S. und Williams B. (2013): Implementation of a Standardized Discharge Time-out Process to Reduce Prescribing Errors at Discharge. *Hosp. Pharm.* 48, 39-43.
- [9] Belda-Rustarazo S., Cantero-Hinojosa J., Salmeron-García A., González-García L., Cabeza-Barrera J. und Galvez J. (2015): Medication reconciliation at admission and discharge: an analysis of prevalence and associated risk factors. *Int. J. Clin. Pract.* 69, 1268-1274.
- [10] Bergkvist A., Midlov P., Hoglund P., Larsson L. und Eriksson T. (2009): A multi-intervention approach on drug therapy can lead to a more appropriate drug use in the elderly. *LIMM-Landskrona Integrated Medicines Management. J. Eval. Clin. Pract.* 15, 660-667.
- [11] Boeker E., de Boer M., Kiewiet J., Lie A.H., Dijkgraaf M. und Boermeester M. (2013): Occurrence and preventability of adverse drug events in surgical patients: a systematic review of literature. *BMC Health Services Research* 13, 364.
- [12] Brunetti L. und Dong-Churl S. (2012): Medication errors: scope and prevention strategies. *Journal of Hospital Administration* 1, 54-63.
- [13] Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Checklisten für das ärztliche Schnittstellenmanagement zwischen den Versorgungssektoren. 2012, Online-Publikation; <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/info/checklisten-schnittstellenmanagement.pdf>.

- [14] Bundesministerium für Gesundheit (2007): Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. Berlin.
- [15] Burnett K.M., Scott M.G., Fleming G.F., Clark C.M. und McElnay J.C. (2009): Effects of an integrated medicines management program on medication appropriateness in hospitalized patients. *American Journal of Health-System Pharmacy* 66, 854-859.
- [16] Cadogan C.A., Ryan C. und Hughes C.M. (2015): Appropriate Polypharmacy and Medicine Safety: When Many is not Too Many. *Drug Safety* 39, 109-116.
- [17] Cano F.G. und Rozenfeld S. (2009): Adverse drug events in hospitals: a systematic review. *Cadernos de Saúde Pública* 25, S360-S372.
- [18] Chan A.H., Garratt E., Lawrence B., Turnbull N., Pratapsingh P. und Black P.N. (2010): Effect of education on the recording of medicines on admission to hospital. *J. Gen. Intern. Med.* 25, 537-542.
- [19] Claeys C., Foulon V., Winter S. und Spinewine A. (2013): Initiatives promoting seamless care in medication management: an international review of the grey literature. *Int. J. Clin. Pharm.* 35, 1040-1052.
- [20] Cornish P.L., Knowles S.R., Marchesano R., Tam V., Shadowitz S., Juurlink D.N. und Etchells E.E. (2005): Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. *Arch. Intern. Med.* 165, 424-429.
- [21] Coutellier M., Mouly S., Delcey V., Lopes A., Lloret-Linares C. und Bergmann J.F. (2014): [What happens to therapeutic changes decided during hospitalization in an internal medicine ward? A two-month single-centre prospective study in France]. *Rev. Med. Interne* 35, 498-502.
- [22] Dean Franklin B., McLeod M. und Barber N. (2010): Comment on 'Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review'. *Drug Safety* 33, 163-166.
- [23] Delgado S.O., Nicolas P.J., Martinez L., I, Serrano F.A., Anoz J.L. und Fernandez C.F. (2009): [Reconciliation errors at admission and departure in old and polymedicated patients. Prospective, multicenter randomized study]. *Med. Clin. (Barc.)* 133, 741-744.
- [24] Duran-Garcia E., Fernandez-Llamazares C.M. und Calleja-Hernandez M.A. (2012): Medication reconciliation: passing phase or real need? *Int. J. Clin. Pharm.* 34, 797-802.
- [25] Dutton K., Hedger N., Wills S., Brown D. und Davies P. (2003): Prevent medication errors on admission. *Clinical Governance* 8, 128-137.
- [26] Expert Group on Safe Medication Practices (2006): Creation of a better medication safety culture in Europe - Building up safe medication practices. Strasbourg: Council of Europe.
- [27] Forster A.J., Murff H.J., Peterson J.F., Gandhi T.K. und Bates D.W. (2005): Adverse drug events occurring following hospital discharge. *J. Gen. Intern. Med.* 20, 317-323.

- [28] Foss S., Schmidt J.R., Andersen T., Rasmussen J.J., Damsgaard J., Schaefer K. und Munck L.K. (2004): Congruence on medication between patients and physicians involved in patient course. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 59, 841-847.
- [29] Frydenberg K. und Brekke M. (2011): [Communication about drug use in referrals, acute admissions and discharge letters]. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 131, 942-945.
- [30] Garfield S., Reynolds M., Dermont L. und Franklin B. (2013): Measuring the Severity of Prescribing Errors: A Systematic Review. *Drug Safety* 36, 1151-1157.
- [31] Giménez Manzorro Á., Trovato López A.N., Romero Jiménez R.M., Herranz Alonso A., Durán García María E., Planelles López María J. und Sanjurjo Sáez M. (2012): [Electronic tool for reconciling medication upon hospital admission]. *Atención Farmacéutica* 14, 393-400.
- [32] Gleason K., McDaniel M., Feinglass J., Baker D., Lindquist L., Liss D. und Noskin G. (2010): Results of the Medications At Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) Study: An Analysis of Medication Reconciliation Errors and Risk Factors at Hospital Admission. *J. Gen. Intern. Med.* 25, 441-447.
- [33] Gröber-Grätz D., Waldmann U.M., Metzinger U., Werkmeister P., Gulich M. und Zeitler H.P. (2014): Gründe von Änderungen der medikamentösen Therapie nach Krankenhausentlassung - eine qualitative Studie aus Sichtweise von Hausärzten und Patienten. *Gesundheitswesen* 76, 639-644.
- [34] Hardmeier B., Braunschweig S., Cavallaro M., Roos M., Pauli-Magnus C., Giger M., Meier P.J. und Fattinger K. (2004): Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. *Swiss Med. Wkly.* 134, 664-670.
- [35] Hellmann G. (2010): Elektronische Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung - Stand und Umsetzungsperspektiven im Krankenhaus. Materialien und Informationen der DKG. Düsseldorf: Deutsche Krankenhausverlagsgesellschaft mbH.
- [36] Holt S., Schmiedl S. und Thürmann P.A. (2010): Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch. Arztebl.* 107, 543-551.
- [37] Ibarmia J., Martínez P., Burzako A., Lizarralde E., Hinojal C., García N. und Miguel De La Villa F. (2003): [Adverse drug effects in elderly ambulatory patients at the moment of their hospital entrance]. *Atención Farmacéutica* 5, 345-350.
- [38] Janssens E. (2013): EU Initiative to Tackle Medication Errors - Proposals and Challenges. *European Journal of Risk Regulation* 4, 388-391.
- [39] Jha A.K. (Hrsg.) (2008): Summary of the Evidence on Patient Safety: Implications for Research. Geneva: World Health Organization.
- [40] Jiménez-Muñoz A.B., Zoni A.C., Duran-Garcia E., Pérez P.R., Saez M.S. und Pla-Mestre R. (2013): An opportunity for improvement with a medication reconciliation programme. *Open Journal of Internal Medicine* 3, 129-134.

- [41] Kanaan A.O., Donovan J.L., Duchin N.P., Field T.S., Tjia J., Cutrona S.L., Gagne S.J., Garber L., Preusse P., Harrold L.R. und Gurwitz J.H. (2013): Adverse Drug Events After Hospital Discharge in Older Adults: Types, Severity, and Involvement of Beers Criteria Medications. *J. Am. Geriatr. Soc.* 61, 1894-1899.
- [42] Kanjanarat P., Winterstein A.G., Johns T.E., Hatton R.C., Gonzalez-Rothi R. und Segal R. (2003): Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *American Journal of Health-System Pharmacy* 60, 1750-1759.
- [43] Karapinar F., van den Bemt P., Zoer J., Nijpels G. und Borgsteede S. (2010): Informational needs of general practitioners regarding discharge medication: content, timing and pharmacotherapeutic advices. *Pharm World Sci.* 32, 172-178.
- [44] Kaufmann C., Tremp R., Hersberger K. und Lampert M. (2014): Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 70, 1-11.
- [45] Kohn L.T., Corrigan J.M. und Donaldson M.S. (Hrsg.) (2000): *To Err Is Human - Building a Safer Health System*. Washington, D.C.: National Academy Press.
- [46] Krähenbühl-Melcher A., Schlienger R., Lampert M., Haschke M., Drewe J. und Krähenbühl S. (2007): Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Safety* 30, 379-407.
- [47] Kwan J.L., Lo L., Sampson M. und Shojania K.G. (2013): Medication Reconciliation During Transitions of Care as a Patient Safety Strategy: A Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* 158, 397-403.
- [48] Laue N.C.v., Schwappach D.L. und Koeck C.M. (2003): The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien. Klin. Wochenschr.* 115, 407-415.
- [49] Lea M., Barstad I., Mathiesen L., Mowe M. und Molden E. (2015): Effect of teaching and checklist implementation on accuracy of medication history recording at hospital admission. *Int. J. Clin. Pharm.* 38, 20-24.
- [50] Lehnbohm E.C., Stewart M.J., Manias E. und Westbrook J.I. (2014): Impact of Medication Reconciliation and Review on Clinical Outcomes. *Ann. Pharmacother.* 48, 1298-1312.
- [51] Levey A.S., Coresh J., Greene T., Marsh J., Stevens L.A., Kusek J.W. und Van L.F. (2007): Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin. Chem.* 53, 766-772.
- [52] Lewis P.J., Dornan T., Taylor D., Tully M.P., Wass V. und Ashcroft D.M. (2009): Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Safety* 32, 379-389.
- [53] Lisby M., Nielsen L.P., Brock B. und Mainz J. (2010): How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care* 22, 507-518.
- [54] Lopez-Martin C., Aquerreta I., Faus V. und Idoate A. (2014): [Medicines reconciliation in critically ill patients]. *Med. Intensiva* 38, 283-287.

- [55] Magalhães G.F., Santos G.N.d.C., Rosa M.B. und Noblat L.d.A.C.B. (2014): Medication Reconciliation in Patients Hospitalized in a Cardiology Unit. *PLoS ONE* 9, e115491.
- [56] Manias E. und Hughes C. (2015): Challenges of managing medications for older people at transition points of care. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 11, 442-447.
- [57] McMillan T.E., Allan W. und Black P.N. (2006): Accuracy of information on medicines in hospital discharge summaries. *Intern. Med. J.* 36, 221-225.
- [58] Midlov P., Deierborg E., Holmdahl L., Hoglund P. und Eriksson T. (2008): Clinical outcomes from the use of Medication Report when elderly patients are discharged from hospital. *Pharm World Sci.* 30, 840-845.
- [59] Möller H. und Aly A.F. (2012): Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 106, 709-711.
- [60] Mueller S.K., Sponsler K.C., Kripalani S. und Schnipper J.L. (2012): Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch. Intern. Med* 172, 1057-1069.
- [61] Munday A., Kelly B., Forrester J.W., Timoney A. und McGovern E. (1997): Do general practitioners and community pharmacists want information on the reasons for drug therapy changes implemented by secondary care? *Br. J. Gen. Pract.* 47, 563-566.
- [62] Murff H. (2006): Medication errors in hospital care: Incidence and reduction strategies. *Journal of Pharmaceutical Finance, Economics & Policy* 15, 5-71.
- [63] Olaniyan J.O., Ghaleb M., Dhillon S. und Robinson P. (2015): Safety of medication use in primary care. *International Journal of Pharmacy Practice* 23, 3-20.
- [64] Perehudoff K., Azermi M., Somers A., Vander Stichele R. und Petrovic M. (2015): Medication discrepancies in older patients admitted to non-geriatric wards: An exploratory study. *European Geriatric Medicine* 6, 41-45.
- [65] Pérennes M., Carde A., Nicolas X., Dolz M., Bihannic R., Grimont P., Chapot T. und Granier H. (2012): [Medication reconciliation: an innovative experience in an internal medicine unit to decrease errors due to inaccurate medication histories]. *Presse Med.* 41, e77-e86.
- [66] Perren A., Previsdomini M., Cerutti B., Soldini D., Donghi D. und Marone C. (2009): Omitted and unjustified medications in the discharge summary. *Qual Saf Health Care* 18, 205-208.
- [67] Pintor-Marmol A., Baena M.I., Fajardo P.C., Sabater-Hernandez D., Saez-Benito L., Garcia-Cardenas M.V., Fikri-Benbrahim N., Azpilicueta I. und Faus M.J. (2012): Terms used in patient safety related to medication: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 21, 799-809.

- [68] Pippins J.R., Gandhi T.K., Hamann C., Ndumele C.D., Labonville S.A., Diedrichsen E.K., Carty M.G., Karson A.S., Bhan I., Coley C.M., Liang C.L., Turchin A., McCarthy P.C. und Schnipper J.L. (2008): Classifying and predicting errors of inpatient medication reconciliation. *J. Gen. Intern. Med.* 23, 1414-1422.
- [69] Pourrat X., Corneau H., Floch S., Kuzzay M.P., Favard L., Rosset P., Hay N. und Grassin J. (2013): Communication between community and hospital pharmacists: Impact on medication reconciliation at admission. *Int. J. Clin. Pharm.* 35, 656-663.
- [70] Redmond P., Carroll H., Grimes T., Galvin R., McDonnell R., Boland F., McDowell R., Hughes C. und Fahey T. (2016): GPs' and community pharmacists' opinions on medication management at transitions of care in Ireland. *Fam. Pract.* 33, 172-178.
- [71] Redmond P., Grimes T., McDonnell R., Boland F., Hughes C. und Fahey T. (2013): Tackling transitions in patient care: the process of medication reconciliation. *Fam. Pract.* 30, 483-484.
- [72] Rentero L., Iñiesta C., Urbieto E., Madrigal M. und Perez M.D. (2014): [Causes and factors associated with reconciliation errors in medical and surgical services]. *Fam. Hosp.* 38, 398-404.
- [73] Rodriguez-Monguio R., Otero M.J. und Rovira J. (2003): Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 21, 623-650.
- [74] Roth-Isigkeit A. und Harder S. (2005): Die Entlassungsmedikation im Arztbrief. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 100, 87-93.
- [75] Rottenkolber D., Hasford J. und Stausberg J. (2012): Costs of Adverse Drug Events in German Hospitals - Microcosting Study. *Value in Health* 15, 868-875.
- [76] Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Wettbewerb an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Gesundheitsversorgung. 2012, Online-Publikation; <http://www.svr-gesundheit.de/index.php?id=378>.
- [77] Saint-Germain P., Ruelle M., Mary A., Sid Idris S., Hannat S., Pelloquin N., Jouanny P. und Terrier-Lenglet A. (2016): [The clinical impact of treatment discrepancies recorded for 200 patients in an acute geriatric unit]. *Rev. Med. Interne*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.02.017>.
- [78] Schnipper J.L., Hamann C., Ndumele C.D., Liang C.L., Carty M.G., Karson A.S., Bhan I., Coley C.M., Poon E., Turchin A., Labonville S.A., Diedrichsen E.K., Lipsitz S., Broverman C.A., McCarthy P. und Gandhi T.K. (2009): Effect of an electronic medication reconciliation application and process redesign on potential adverse drug events. A cluster-randomized trial. *Arch. Intern. Med.* 169, 771-780.
- [79] Schuler J., Duckelmann C., Beindl W., Prinz E., Michalski T. und Pichler M. (2008): Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien. Klin. Wochenschr.* 120, 733-741.
- [80] Scullin C., Hogg A., Luo R., Scott M.G. und McElnay J.C. (2012): Integrated medicines management - can routine implementation improve quality? *J. Eval. Clin. Pract.* 18, 807-815.

- [81] Seden K., Kirkham J.J., Kennedy T., Lloyd M., James S., Mcmanus A., Ritchings A., Simpson J., Thornton D., Gill A., Coleman C., Thorpe B. und Khoo S.H. (2013): Cross-sectional study of prescribing errors in patients admitted to nine hospitals across North West England. *BMJ Open* 3, e002036.
- [82] Sexton J. und Brown A. (1999): Problems with medicines following hospital discharge: Not always the patient's fault? *Journal of Social and Administrative Pharmacy* 16, 199-207.
- [83] Simoens S., Spinewine A., Foulon V. und Paulus D. (2011): Review of the cost-effectiveness of interventions to improve seamless care focusing on medication. *Int. J. Clin. Pharm.* 33, 909-917.
- [84] Spinewine A., Claeys C., Foulon V. und Chevalier P. (2013): Approaches for improving continuity of care in medication management: a systematic review. *Int J Qual Health Care* 25, 403-417.
- [85] Sultana J., Cutroneo P. und Trifirò G. (2013): Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 4, 73.
- [86] Taché S.V., Sönnichsen A. und Ashcroft D.M. (2011): Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann. Pharmacother.* 45, 977-989.
- [87] Thomsen L.A., Winterstein A.G., Sondergaard B., Haugbolle L.S. und Melander A. (2007): Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann. Pharmacother.* 41, 1411-1426.
- [88] Tully M.P., Ashcroft D.M., Dornan T., Lewis P.J., Taylor D. und Wass V. (2009): The causes of and factors associated with prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Safety* 32, 819-836.
- [89] Uitvlugt E.B., Siegert C.E., Janssen M.J., Nijpels G. und Karapinar-Carkit F. (2015): Completeness of medication-related information in discharge letters and post-discharge general practitioner overviews. *Int. J. Clin. Pharm.* 37, 1206-1212.
- [90] Unroe K.T., Pfeifferberger T., Riegelhaupt S., Jastrzembski J., Lokhnygina Y. und Colon-Emeric C. (2010): Inpatient medication reconciliation at admission and discharge: a retrospective cohort study of age and other risk factors for medication discrepancies. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 8, 115-126.
- [91] Villanyi D., Fok M. und Wong R.Y. (2011): Medication reconciliation: Identifying medication discrepancies in acutely ill hospitalized older adults. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 9, 339-344.
- [92] White T.J., Arakelian A. und Rho J.P. (1999): Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics* 15, 445-458.
- [93] WHO Collaborating Centre for Patient Safety Solutions: Assuring Medication Accuracy at Transitions in Care. World Health Organization 2007, Online-Publikation; <http://www.who.int/patientsafety/solutions/patientsafety/PS-Solution6.pdf>.

- [94] Witherington E.M., Pirzada O.M. und Avery A.J. (2008): Communication gaps and readmissions to hospital for patients aged 75 years and older: observational study. *Qual Saf Health Care* 17, 71-75.
- [95] Wong J.D., Bajcar J.M., Wong G.G., Alibhai S.M., Huh J.H., Cesta A., Pond G.R. und Fernandes O.A. (2008): Medication reconciliation at hospital discharge: Evaluating discrepancies. *Ann. Pharmacother.* 42, 1373-1379.
- [96] Yemm R., Bhattacharya D. und Wright D. (2014): What constitutes a high quality discharge summary? A comparison between the views of secondary and primary care doctors. *Int. J. Med. Educ.* 5, 125-131.
- [97] Zoni A.C., Durán García M.E., Jiménez Muñoz A.B., Salomón Pérez R., Martin P. und Herranz Alonso A. (2012): The impact of medication reconciliation program at admission in an internal medicine department. *Eur. J. Intern. Med.* 23, 696-700.

7 Anhang

7.1 Strategie der systematischen Literaturrecherche zum Themenkomplex sektoren- übergreifender Arzneimitteltherapiesicherheit

Durchsucht wurden die elektronischen Datenbanken MEDLINE (PubMed-Oberfläche [P]) und EM-BASE (E). Hierzu wurden aus den jeweiligen Schlagwort-Thesauri die folgenden Suchbegriffe ausgewählt und durch „Und“- bzw. „Oder“-Argumente im Sinne des thematischen Schwerpunkts der Arbeit miteinander verknüpft.

- Drug Therapy (P/E)
 - Computer-Assisted Drug Therapy (P/E)
 - Drug Prescriptions (P)
 - Drug Treatment Failure (E)
 - Medication Error(s) (P/E)
 - Pharmaceutical Care (E)
 - Polypharmacy (P/E)
 - Self Medication (P/E)
- Adverse Drug Reaction (→ Drug Induced Disease) (E)
- Drug Toxicity (P)
- Drug Use (E)
- Ambulatory Care (P/E)
- Community Care (E)
- Outpatient Care (E)
- Hospitalization (P/E)
 - Patient (P) / Hospital (E) Admission
 - Patient (P) / Hospital (E) Readmission
 - Patient (P) / Hospital (E) Discharge
- Hospital Care (E)
- Continuity of Patient Care (P)
- Medication Therapy Management (P/E)
- Patient Safety (E)
- Safety Management (P)
- Anamnesis (E)
- Medical History Taking (P)
- Medical Documentation (E)

Zudem wurden die Literaturverzeichnisse identifizierter Veröffentlichungen manuell nach weiteren relevanten Publikationen durchsucht. Grundsätzlich erfolgte die Auswahl für Bezug und Auswertung der Volltexte unter Berücksichtigung von Titel und ggf. Abstract, die in deutscher, englischer, französischer oder spanischer Sprache vorliegen mussten. Eine Beschränkung zulässiger Studientypen oder -designs wurde in diesem Zusammenhang nicht vorgenommen. Gleichwohl fanden nur solche Dokumente Beachtung, die sich mit erwachsenen Patientenkollektiven beschäftigten und sich hierbei nicht auf spezifische Arzneimittel(gruppen), ausgewählte Krankheitsbilder oder notfall- bzw. intensivmedizinische Versorgungskontexte beschränkten.

7.2 Abkürzungsverzeichnis

ABP	Arzneimittel(therapie)bezogene/s Problem/e
AM	Arzneimittel
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
AMTSP	AMTS-Prüfung
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CI	Konfidenzintervall
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
EU	Europäische Union
ICD -10-GM	International Classification of Diseases, 10. Revision, German Modification
IQR	Interquartile Range (Interquartilbereich)
IT	Informationstechnologie
KH	Krankenhaus
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SOP	Standard Operating Procedure
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
Tx	Therapie
UAE	Unerwünschte/s Arzneimittelereignis/se
UK	Universitätsklinikum
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. med. Daniel Grandt für die fundierte Einführung in die AMTS-Forschung und das in mich gesetzte Vertrauen nicht nur bei der Betreuung dieser Arbeit.

Aufrichtig bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. rer. nat. Schneemann für die Gewährung einer Mitarbeiterstelle am UK Essen, deren thematische Ausrichtung und organisatorischen Rahmenbedingungen eine wichtige Voraussetzung für die Entstehung dieser Dissertation darstellen.

Zudem danke ich den Kollegen der Klinikapotheke einschließlich der Pharmazeuten im Praktikum, die bei der elektronischen Eingabe und Pflege von Studiendaten geholfen haben, sowie den leitenden Verantwortlichen und den Mitarbeitern der studienbeteiligten Fachkliniken für Ihre Kooperationsbereitschaft. Auch den Mitarbeitern der Zentralen Informationstechnik des UK Essen bin ich vor allem für die Programmierung eines Tools zur Steuerung der Patientenrekrutierung zu Dank verpflichtet. Weiterhin gebührt mein Dank der RpDoc® Solutions GmbH und hier insbesondere Frau Dr. rer. medic. Verena Stahl für die engagierte und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Dankbar bin ich natürlich auch allen Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben.

Von Herzen danke ich schließlich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und ihr Verständnis während der Promotionsphase.

9 Lebenslauf

Aus Gründen des Datenschutzes ist der Lebenslauf in der veröffentlichten Version nicht enthalten.